

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

**ESCUELA DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA DE FARMACIA**

**ELABORACIÓN Y ANÁLISIS DE UNA GUÍA PARA
EL USO DEL DISOLUTOR LID-6 DEL
LABORATORIO, CON LOS ESTUDIANTES DE
FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD
INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

AUTORA:

PAMELA MENESES GARCÍA

TUTOR:

DR. CARLOS MORA RODRÍGUEZ

SAN JOSÉ, ABRIL, 2019

Agradecimiento

En primer lugar, a mi Dios, por todas las bendiciones que me regala día con día, por estar siempre a mi lado y de los míos. Por llenarme de mucha salud, fortaleza, paz y sabiduría para cumplir mi sueño y, por todos esos ángeles terrenales en mi camino.

A mis papás por su amor y apoyo incondicional. Gracias por todo el esfuerzo que han hecho siempre para sacarnos a mí y a mis hermanos adelante, por hacernos hombres y mujeres de bien. Gracias por confiar y creer siempre en mí y en todas mis locuras.

A mis hermanos, por todo el apoyo y la ayuda que me han brindado.

A mis abuelitos, porque hoy en día soy la mujer que soy gracias a ellos.

A todos mis familiares, que me acompañaron durante estos años de mi carrera en Farmacia, por su apoyo, cariño y palabras de ánimo que nunca hicieron falta, especialmente a mi tío Gustavo y mi tío Roger por su apoyo incondicional y creer siempre en mí.

A mis amigos y compañeros de carrera durante estos años; Andre, Edu, Kris, Mil, Ele y Kat, de verdad que atravesar todos estos años de luchas y estrés sin ustedes se hubiera vuelto más difícil de llevar. Gracias por estar siempre ahí con las palabras correctas y los abrazos necesarios, por hacer de este camino algo divertido y único.

De verdad que los quiero montones chicos y vamos a seguir conquistando muchos sueños y ser unos grandes profesionales.

A Michi, Erin, Fio, Marlon y Fer por celebrar siempre todos mis logros, por ayudarme en todo momento ya fuera con una palabra, un abrazo o una oración. Son actos que voy a llevar siempre en mi corazón.

A Gildis, Tati, don Ber, Estebitan y Sergio por toda la paciencia que me han tenido, por todo su apoyo incondicional, por ese cariño y esas ganas de querer verme bien, de que prospere y salga adelante como la mejor. Gracias por creer y confiar en mí.

A mi tutor el Dr. Carlos Mora por toda la ayuda que me brindó y la paciencia que tuvo para poder obtener los resultados necesarios en este trabajo. Sin su ayuda esto no hubiera sido posible.

Al profesor Adam Amey por su apoyo y guía para poder realizar este trabajo. De verdad que sin esa ayuda no lo hubiera logrado.

A Davis, Raxel y Yendry por su ayuda con la toma de resultados en el laboratorio y por participar de ellos, por todos sus consejos y palabras que me ayudaron a finalizar el presente trabajo.

Dedicatoria

Quiero dedicar esta tesis a Dios por ser todo en mi vida, por acompañarme siempre y permitirme hacer este sueño realidad.

A mis papás por enseñarme que rendirme nunca es una opción, a luchar por todo lo que quiero y lo que me proponga. De no ser por ustedes yo no estaría acá.

A mis abuelitos, este logro va hasta el cielo. Sé que desde allá están muy orgulloso de mí.

A mis abuelitas, porque a pesar de las dificultades que presenta la vida siempre han estado ahí para darme ese apoyo y amor que sólo ellas me saben dar.

Los cuatro son un increíble ejemplo de entrega y amor para mí, las palabras no pueden describir todo el amor que siento por ustedes.

A Tati y Gildis, por ser ese apoyo y esa guía amorosa e incondicional, una parte de quién soy hoy en día profesionalmente es por ustedes. Las amo demasiado.

A mis salmones y mis pollitos, este logro va dedicado a ustedes. Siempre pongan todas sus metas y sueños en las manos de Dios y hagan su mayor esfuerzo, y verán como nuestro Padre les ayudará a cumplirlos y los llenará de muchísimas bendiciones en el camino.

¡No entierren los talentos! ¡No tengan miedo de soñar cosas grandes!”

-Papa Francisco

Contenido

RESUMEN.....	17
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	18
Planteamiento del problema.....	18
Objetivos.....	19
Objetivos Generales.....	19
Objetivos Específicos.....	19
Justificación.....	20
Antecedentes.....	23
Proyecciones.....	28
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	29
Preformulación y diseño de medicamentos.....	29
Criterios biofarmacéuticos de la administración de medicamentos.....	29
Consideraciones en un estudio de preformulación.....	31
<i>Farmacodinámicas</i>	31
<i>Biofarmacéuticas</i>	31
<i>Fisicoquímicas</i>	31
Biodisponibilidad.....	32
Liberación de fármacos.....	33

<i>Disgregación</i>	34
<i>Disolución</i>	34
<i>Difusión</i>	34
Absorción de fármacos.	35
Vías de administración de fármacos al organismo.	36
Aspectos biofarmacéuticos a considerar en la administración oral de medicamentos	37
Factores endógenos.	38
Factores exógenos.	38
Control de liberación de fármacos.....	38
Formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM)	39
Preformulación de medicamentos	40
Investigación y exploración.....	41
Selección de la molécula candidata.	41
Desarrollo exploratorio.....	42
Desarrollo integral.	42
Preformulación.	43
Caracterización fisicoquímica de un fármaco	44
Propiedades organolépticas.	44
Pureza.	46
Cristalinidad y polimorfismo.....	46

Solubilidad.....	47
Formas farmacéuticas sólidas de administración oral	49
Comprimidos	49
Excipientes empleados en las formas sólidas orales.	51
Diluyentes.....	52
Aglutinantes.....	54
Disgregantes.	54
Agentes Antifricción.....	56
Factores que afectan las pruebas de calidad y de desempeño en formas farmacéuticas sólidas orales	57
Compresión.....	58
Punzones.....	58
Matriz.	59
Distribución del granulado o polvo	62
Control de peso y de resistencia a la fractura.	63
Controles sobre producto terminado.....	63
<i>Uniformidad de masa.</i>	64
<i>Uniformidad de contenido.</i>	64
<i>Resistencia a la fractura.</i>	64
<i>Friabilidad.</i>	64

<i>Disgregación</i>	64
<i>Velocidad de disolución</i>	64
Disolutor	66
Tipos de disolutores.....	68
Aparato 1 (Aparato con Canastilla).....	68
Aparato 2 (Aparato con Paleta).....	71
Aparato 3 (Aparato Oscilante).....	73
Aparato 4 (Celda de Flujo).....	75
Condiciones para las pruebas de disolución	78
Medio de disolución.....	78
Agitación.....	80
Validación.....	80
Perfiles de disolución	80
Importancia de la prueba de disolución.....	81
Comparación de perfiles de disolución.....	89
Estudios de estabilidad	90
Conceptos generales: estabilidad química y estabilidad física.....	90
<i>Química</i>	91
<i>Física</i>	91
<i>Terapéutica</i>	91

<i>Toxicológica</i>	91
<i>Microbiológica</i>	91
Normativas ICH para la armonización de estudios de estabilidad	91
<i>ICH Q1A</i>	93
<i>ICH Q1B</i>).....	93
<i>ICH Q1C</i>	93
<i>ICH Q1D</i>	93
<i>ICH Q1E</i>	93
<i>ICH Q1F</i>	94
Estabilidad de la sustancia activa	94
<i>Pruebas aceleradas</i>	94
<i>Pruebas a largo plazo</i>	94
Estabilidad del producto terminado.....	95
Correlaciones in vivo-in vitro.....	96
Validación y verificación de las especificaciones	97
CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO	98
Enfoque.....	98
Método.....	98
Variables.....	99
Materiales y equipo	100

Procedimiento de recolección y análisis de los datos.....	100
Fase 1: Caracterización del disolutor	101
Fase 2: Observación de los estudiantes utilizando los equipos sin el instructivo	101
Fase 3: Consideración de los desaciertos incurridos	101
Fase 4: Realización del instructivo.....	101
Fase 5: Evaluación del instructivo.....	101
Fase 6: Valoración de los resultados	101
CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	102
Evaluar las características del uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de farmacia de la U.I.A.	102
Disolutor LID-6.....	102
Función de los componentes.....	104
<i>Botón de número.....</i>	<i>104</i>
<i>Botón de reinicio.</i>	<i>104</i>
<i>Botón Preestablecido/real.....</i>	<i>105</i>
<i>Pantalla LED de temperatura.</i>	<i>105</i>
<i>Indicador de temperatura.....</i>	<i>105</i>
<i>Botón de temperatura.</i>	<i>105</i>
<i>Pantalla LED de velocidad.</i>	<i>105</i>
<i>Indicador de velocidad.....</i>	<i>105</i>

<i>Botón de velocidad</i>	105
<i>Pantalla LED de tiempo</i>	105
<i>Indicador de tiempo</i>	105
<i>Botón de tiempo</i>	105
Consideraciones para realizar la prueba	105
Elaborar un instructivo para el uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de Farmacia de la U.I.A.	106
Encabezado general	106
Objetivo	107
Alcance	107
Responsabilidades	107
Definiciones.....	107
Materiales	107
Consideraciones especiales.....	107
Procedimiento.....	107
Documentos relacionados.....	108
Anexos	108
Bibliografía.....	108
Verificar la mejora en el grado de conocimiento, por parte de los estudiantes de la carrera de Farmacia, en la técnica del uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de la U.I.A. con la implementación del instructivo.....	108

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	114
Referencias	116
APÉNDICES	119
Apéndice A. Reglamento para el uso del laboratorio de Química de la U.I.A.....	120
Apéndice B. Lista de cotejo para la evaluación del disolutor LID-6	122
Apéndice C. Instructivo para uso del disolutor LID-6	1

Tablas

Tabla 1. Tiempo para observar efectos según la vía de administración	32
Tabla 2. Características preferibles para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida para uso por vía oral	43
Tabla 3. Aspectos a considerar en los estudios de preformulación	45
Tabla 4. Terminología utilizada en la Real Farmacopea Española para describir la solubilidad de una sustancia	48
Tabla 5. Tipos de comprimidos según su forma de administración	51
Tabla 6. Principales diluyentes empleados en formas sólidas orales	52
Tabla 7. Ejemplo de la calificación del riesgo para el proceso de compresión de tabletas de liberación inmediata	61
Tabla 8. Tabla de Aceptación 1	83
Tabla 9. Tabla de aceptación 2, para una muestra combinada	84
Tabla 10. Tabla de aceptación 3	85
Tabla 11. Tabla de aceptación 4	86
Tabla 12. Tabla de aceptación 5	87
Tabla 13. Variables de la investigación	99
Tabla 14. Observaciones generadas por los profesores, asistentes de laboratorio y estudiantes durante la aplicación de los instructivos	113

Ilustraciones

Ilustración 1. Relación de las diferentes disciplinas en el proceso LADME	30
Ilustración 2. Esquema de proceso de difusión de un fármaco a través de una membrana lipídica	35
Ilustración 3. ADME en función de la vía de administración	36
Ilustración 4. Concentraciones plasmáticas obtenidas con formas farmacéuticas de liberación modificada	40
Ilustración 6. Diluyentes requeridos según la fuerza de compresión aplicada.....	53
Ilustración 7. Mecanismo de acción de los aglutinantes	54
Ilustración 8. Posibles vías de liberación de un principio activo desde un comprimido y etapas en las que interviene un agente disgregante	55
Ilustración 9. Posibles situaciones que se pueden producir en función de la cantidad de agente lubricante incorporado entre las partículas.....	56
Ilustración 10. Punzones con caras de diferentes formas y comprimidos resultantes.....	58
Ilustración 11. Etapas del proceso de compresión.....	60
Ilustración 12. Problemas de laminación o capping	65
Ilustración 13. Aparato 1 (Aparato con Canastilla).....	70
Ilustración 14. Aparato 2 (Aparato con paleta)	72
Ilustración 15. Aparato 3 (Aparato Oscilante).....	74
Ilustración 16. Aparato 4 (Celda de flujo).....	76
Ilustración 17. Aparato 4 (Celda de flujo).....	77
Ilustración 18. Disolutor LID-6.....	104

Ilustración 19. Gráfico del conocimiento y habilidades de los estudiantes sobre el Disolutor LID-6	110
Ilustración 20. Desempeño de los usuarios con el instructivo de uso para el Disolutor LID- 6	112

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene como objetivo elaborar un instructivo de uso y limpieza para el disolutor LID-6 del laboratorio de química de la Universidad Internacional de las Américas y analizar su implementación.

Para desarrollar la investigación, en primer lugar, se examinó el manual que proporciona la empresa fabricante Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. del equipo, en este se definen las distintas partes que lo componen y su funcionamiento, para de esta manera obtener una manipulación máxima de los aparatos. Con la elaboración del Dr. Carlos Mora Rodríguez se realizó una identificación del equipo y se observaron sus principales funciones.

Para finalizar, se verificó la implementación del instructivo de uso para el disolutor LID-6, propuestos en la hoja de cotejo, estableciendo la evaluación para la manipulación correcta del equipo por parte de los usuarios. Los resultados evidenciaron la urgencia de implementar el instructivo para el disolutor LID-6, de manera que los estudiantes, profesores y asistentes de laboratorio puedan manipular de manera correcta el equipo, permitiendo a los usuarios disminuir la cantidad de errores cometidos.

El instructivo proporciona un conocimiento y una guía básica para todas aquellas personas que requieran el uso del equipo, logrando una manipulación segura, eficaz, y de esta manera prolongar su período de vida útil. También rescata la importancia de conocer a profundidad las funciones del disolutor LID-6 y no conformarse con el conocimiento que se posee actualmente, sin la implementación del instructivo.

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Según el manual de gestión de la calidad en el laboratorio, de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el laboratorio de Química es necesaria una adecuada gestión de los equipos para poder garantizar una buena exactitud, fiabilidad y puntualidad de los datos obtenidos en los análisis. Un requisito fundamental para cumplir con una buena gestión de calidad, en estos instrumentos, es que cada equipo posea un manual donde se explique, de la manera más clara posible, su forma adecuada de uso, normas de seguridad que se deben tener en cuenta al trabajar con este, y que indiquen el mantenimiento adecuado que se les debe dar.

Entre los beneficios que brinda una buena gestión de calidad están: mantener un alto nivel de rendimiento en los laboratorios, reducir las variaciones de los resultados de los análisis, aumentar la confianza y seguridad del técnico o profesional que maneje los equipos, reducir el costo de reparaciones, prolongación de la vida del instrumento y reduce la interrupción de uso debido a averías y fallos. (Organización Mundial de la Salud, 2016, p. 36).

Los estudiantes de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas presentan una falta de conocimiento importante en cuanto al uso del disolutor de los laboratorios de Química. Esto se debe al modelo académico de la Universidad, debido a la falta de innovación docente y la falta de manuales de uso de los equipos; el estudiante está poco capacitado en el uso del equipo y esto se convierte en una limitación para su aprendizaje y, en el futuro, en una limitación laboral.

Es, por lo anterior, que se decide enfatizar esta investigación en la necesidad de la implementación de la guía para el uso correcto del disolutor, para brindar un instrumento útil para los estudiantes de la carrera de Farmacia, que resulte fácil de comprender y mejore su experiencia al manejar los equipos en el laboratorio. Es por esto que se quiere dar solución a la siguiente interrogante: ¿Cómo crear capacidades en los estudiantes de Farmacia para el uso técnico del disolutor mediante la implementación de un instructivo?

Objetivos

Objetivos Generales

Analizar la implementación del instructivo para el uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio para los estudiantes de Farmacia de la U.I.A.

Objetivos Específicos.

Evaluar las características del uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de Farmacia de la U.I.A.

Elaborar un instructivo para el uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de Farmacia de la U.I.A.

Verificar la mejora en el grado de conocimiento, por parte de los estudiantes de la carrera de Farmacia, en la técnica del uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de la U.I.A., con la implementación del instructivo.

Justificación

Este análisis es de gran relevancia, ya que hoy en día en la Universidad Internacional de las Américas no se cuenta con guías para el uso, mantenimiento y seguridad de los equipos utilizados en las prácticas de laboratorio de Química. Esta investigación se va a centrar específicamente en el disolutor LID-6. Con esta guía se pretende reforzar el uso correcto de este equipo y, así, permitir que los estudiantes, docentes, encargados de laboratorio o cualquier persona pueda utilizar el equipo con una habilidad correcta, y obtengan resultados exactos y confiables.

La población que se verá mayormente beneficiada con esta guía será la de los estudiantes de Farmacia que están ingresando o que van por la mitad de su carrera universitaria, ya que contarán con un documento que les servirá de guía, y les ayudará a resolver cualquier inconveniente que se les presente en el camino, y así obtener los resultados necesarios para sus prácticas de laboratorio.

Aunado a lo anterior, como relevancia social, se desea -con esta investigación- contribuir a la Universidad con una guía, debido a que, en muchos cursos de laboratorio, se brinda una explicación muy leve y escueta sobre el uso de sus equipos. Los estudiantes no reciben una capacitación precisa y formal sobre cómo se deben utilizar, y son muy importantes los cuidados y las medidas de seguridad que se deben tomar al usarlos, así como el mantenimiento adecuado. Esto provoca un desconocimiento importante en los estudiantes, ocasionando que no los utilicen de manera correcta. (Véase el apéndice A).

El desarrollo alcanzado a nivel tecnológico-científico ha incorporado en los equipos infinidad de funciones y modos particulares de operación, que necesariamente conllevan a implementar programas que permitan aportar los recursos para mantener dicho equipamiento en las mejores condiciones de operación. (Organización Panamericana de la Salud, 2005, p. 13).

Como se expresa en la cita anterior, la tecnología cada vez evoluciona con mayor rapidez y ofrece mayores beneficios para poder hacer, de manera más sencilla, las tareas cotidianas, pero si no se posee una guía que facilite las diferentes funciones que puede tener el equipo, la forma en la que se pueden resolver los inconvenientes que presente, las instrucciones para darle un buen mantenimiento, lo que ayuda a que aumenten sus años de vida útil y la mejor manera de brindarle un uso correcto, se van a convertir en todo un reto ante cualquier procedimiento de laboratorio para el cual se ocupe este.

La norma ISO 17025 establece los requisitos necesarios que se deben cumplir en los laboratorios de ensayo y calibración facilitando la armonización de criterios de calidad. El objetivo principal de esta norma es garantizar la competencia técnica y la fiabilidad de los resultados analíticos. Debido a esto se vale tanto de requisitos de gestión como requisitos técnicos que buscan la mejora de la calidad del trabajo realizado en los laboratorios. Dentro de los requisitos técnicos se encuentran aquellos con los que debe cumplir el personal que utiliza el laboratorio y los equipos que se encuentran en este. (ISO, 2017, p. 1)

El laboratorio debe tener acceso al equipamiento (incluidos, pero sin limitarse a, instrumentos de medición, software, patrones de medición, materiales de referencia, datos de referencia, reactivos, consumibles o aparatos auxiliares) que se requiere para el correcto desempeño de las actividades de laboratorio y que pueden influir en los resultados. (ISO, 2017, p. 16)

El laboratorio debe contar con un procedimiento para la manipulación, transporte, almacenamiento, uso y mantenimiento planificado del equipamiento para asegurar el funcionamiento apropiado y con el fin de prevenir contaminación o deterioro. (ISO, 2017, p. 16)

Se espera que con los resultados logrados con esta investigación se desarrolle una guía de uso del disolutor que, al ser aplicada a los estudiantes de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas, se noten los errores que presenten al momento de utilizar el equipo, y con estos inconvenientes construir una guía del uso correcto del

equipo, que se pueda aplicar a los diferentes objetivos que se presentan en las prácticas de laboratorio a lo largo de toda su formación universitaria. También se analizará si las explicaciones leves del uso de los equipos de laboratorio, por parte de los docentes, son efectivas, o si en realidad son ineficaces y no responden a la mayoría de las interrogantes que presentan los estudiantes.

Antecedentes

Hoy en día, para que un medicamento pueda salir al mercado, debe pasar por distintas pruebas que aseguren su calidad, y donde se verifique que las características fisicoquímicas de este producto cumplen con lo necesario para poder salir al mercado y ser consumido por los pacientes.

Entre las pruebas que se ejecutan es necesario el uso de equipos especializados; estos se encargan del análisis de las diferentes propiedades del medicamento; entre ellos están el espectrofotómetro, el friabilizador, el viscosímetro, el disolutor y la cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC).

Este trabajo se va a centrar en las diferentes funciones y características que debe poseer el disolutor en el análisis de medicamentos. La principal función que cumple el disolutor es para realizar pruebas y perfiles de disolución; estas pruebas cumplen con analizar la biodisponibilidad de los medicamentos, y cumplen la función de comparar la bioequivalencia de los medicamentos genéricos con su respectivo innovador.

En el estudio realizado en Cuba por Andreazzal, Maas, Pessatti y Bellé, llamado Liberación de la teofilina a partir de matrices hidrófilas que contienen alginato de sodio procedentes de *Sargassum cymosum* (Phaeofphyta), en el 2009, se extrajo el alginato de sodio de muestras estacionales (otoño, invierno, primavera y verano) de *Sargassum cymosum* y se procedió a analizar cada muestra por medio de perfiles de disolución, en un disolutor, utilizando agua como medio de disolución.

Entre los resultados que obtuvieron están que las tabletas con la muestra de alginato de sodio, tomadas en otoño (menos viscosas), tuvieron una desintegración completa y se liberó todo el fármaco después de una hora. Aunque todas las tabletas mostraron el mismo mecanismo de liberación de fármaco (por difusión), las tabletas con la muestra tomada en invierno demostraron una liberación del fármaco posterior a las tres horas, mientras que en

las tabletas con la muestra tomada en primavera y verano se dio la liberación de fármaco después de seis horas; por lo que se concluyó que los polímeros menos viscosos proporcionaron liberación más rápida del fármaco, eso sin descartar que otras propiedades probablemente desempeñaron alguna función durante el proceso.

En un estudio realizado por Matiz, Rodríguez y Osorio, en el 2017, en Colombia, se comparó la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuentes de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano. Realizaron distintas pruebas a las tabletas con el fin de evaluar sus características físicas, químicas y biofarmacéuticas. Entre las pruebas hechas se realizaron perfiles de disolución y pruebas de disolución utilizando el disolutor. Establecieron, como resultados, que todos los productos evaluados cumplieron con las especificaciones de la USP 39 en cuanto a cantidad de principio activo y disolución, pero de todas las marcas evaluadas, que fueron 10, solo tres son equivalentes con el innovador que se encuentra en el mercado.

En el 2008, Baena y D'León realizaron un estudio en Colombia, en el cual se quería determinar la importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base a la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo, con el objetivo de poder establecer correlaciones in vitro-in vivo, que permitieran sustituir los ensayos realizados en humanos por disolución in vitro, según la clasificación obtenida para el fármaco, y así poder demostrar un intercambio de medicamentos seguro y confiable.

Entre los ensayos que se harían para demostrar las correlaciones in vitro-in vivo de biodisponibilidad y bioequivalencia se encuentran los perfiles de disolución, realizados en el disolutor. Se demuestra que hay un cambio de enfoque en el que se necesita considerar la solubilidad y permeabilidad como los factores determinantes. Se fortalece que los perfiles de disolución son un método de predicción muy eficaz, que permite disminuir la experimentación en animales y seres humanos, además de facilitar los trámites para un registro sanitario y garantizar la seguridad y efectividad de estos.

Rojas y Restrepo, en Colombia, realizaron un modelo de correlación farmacocinético in vitro-in vivo para el aseguramiento de la calidad de medicamentos antirretrovirales, en el 2015. Desarrollaron y validaron técnicas bioanalíticas para valorar las propiedades biofarmacéuticas de tres antirretrovirales (Estavudina, Lamivudina y Zidovudina). Evaluaron las técnicas de disolución, permeabilidad y farmacocinética de absorción en conejos y voluntarios sanos. Obtuvieron valores en el modelo animal que son directamente proporcionales con los obtenidos en los voluntarios sanos, por lo que demostraron las correspondencias directas entre sí, que proponen los modelos in vitro-in vivo, además de valorar este modelo como menos costoso y muy efectivo para la valoración de las propiedades biofarmacéuticas que determinan la biodisponibilidad, durante el desarrollo de medicamentos.

Salazar, en el 2017, en Costa Rica, realizó la Caracterización y Calificación del Laboratorio de Microbiología Farmacéutica de INFARMA, por medio de un método cuantitativo y un enfoque transversal, donde enfatizó en la verificación del cumplimiento de las disposiciones internacionales y nacionales en el diseño, construcción y calificación del área y equipos del laboratorio de análisis microbiológicos de INFARMA. Realizó la investigación mediante la recopilación y aplicación de los criterios nacionales e internacionales en cuanto a las disposiciones que debe tener un laboratorio farmacéutico, la calificación de un sistema y las pruebas establecidas para los equipos que posee el laboratorio, con el fin de que, al realizar la validación de los resultados obtenidos con dichos equipos, se puedan considerar confiables y de calidad.

Concluyó que el Laboratorio de Microbiología de INFARMA cumple con las especificaciones de la legislación nacional e internacional en cuanto al diseño, construcción y acabados de la infraestructura. Asimismo, aplica la normativa en la calificación del sistema de aire y los equipos.

En el 2011, Wainmaier et al. realizaron una investigación en la que se planteaba promover la ejecución de autoevaluaciones en las áreas de Química como recurso

permanente para estar en constante revisión de los aspectos de enseñanza y aprendizaje, detectar debilidades y aumentar las estrategias para el mejoramiento de la calidad educativa.

Realizaron la investigación por medio de una encuesta, que iba destinada a conocer la opinión de los profesores sobre las habilidades a mejorar en los estudiantes de carreras científicas. Se demostró la necesidad de una capacitación más integral y dinámica de los estudiantes, basada en una serie de incapacidades, tales como la comprensión del conocimiento, la dirección correcta de la información, el trabajo en equipo y estudio de las normas de seguridad.

En Colombia, en el 2015, Durango realizó una investigación que permite contextualizar las prácticas de laboratorio como una estrategia didáctica que contribuye a la enseñanza-aprendizaje de las ciencias naturales, en especial de la Química, y favorece el desarrollo de competencias básicas en los estudiantes.

Planteó un proyecto que sirva de guía para la preparación, ejecución y evaluación del trabajo experimental. Permite afirmar que para la enseñanza de las ciencias naturales y, en especial, de la Química, se hace necesario realizar trabajo de laboratorio, no solo porque promueve el aprendizaje y la adquisición de conocimientos, sino porque, además, favorece el desarrollo del pensamiento crítico en los estudiantes.

Antúnez, Pérez y Petrucci, en el 2008, presentaron los análisis de entrevistas realizadas a profesores universitarios de Ciencias sobre el rol de los trabajos prácticos de laboratorio en cursos de distintas ciencias. Se investigó acerca de la visión de los docentes, cuáles eran sus objetivos y cuáles serían las tareas de los estudiantes. La investigación se caracterizó como exploratoria y cualitativa. Se demostró que los profesores asumen que el trabajo práctico en el laboratorio es un espacio complejo, debido a los objetivos establecidos y tareas asignadas a los estudiantes, y que, aunque se demuestra el compromiso del docente, no se definen estrategias claras de enseñanza en ese ámbito.

En el manual de sistema de gestión de la calidad en el laboratorio, publicado por la Organización Mundial de la Salud en el 2016, se indica que la calidad de un laboratorio y sus equipos es de suma importancia, ya que los resultados analíticos deben ser lo más precisos posibles; todas las operaciones analíticas deben ser fiables y la notificación de los resultados debe ser puntual para ser útil en el contexto de la salud pública.

Este manual pretende proporcionar una referencia exhaustiva sobre el Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio a todos los partícipes en los procesos de los laboratorios de salud. El laboratorio es un sistema complejo, que implica muchos pasos de actividad y a muchas personas. La complejidad del sistema exige que se lleven a cabo de forma adecuada diversos procesos y procedimientos.

Abello. en el 2004, lanzó un artículo llamado La universidad: Un factor clave para la innovación tecnológica empresarial, en el cual analiza el papel fundamental que juega la universidad en el contexto de innovación tecnológica, con sus posibilidades y restricciones dentro de un sistema de innovación, y determinar las razones claves que se necesitan para apoyar la innovación tecnológica de la universidad, con el fin de que, al estudiante, al salir a laborar en una futura empresa, le sea fácil el uso de cualquier equipo o herramienta con la que le sea asignada su labor.

El disolutor como equipo tiene una importancia muy grande en la industria farmacéutica ya que, por medio de este, se realizan pruebas como los perfiles de disolución y ensayos de disolución. Estas pruebas son de suma importancia, pues ayudan a comprobar la bioequivalencia que tienen los medicamentos, útil para una correcta farmacovigilancia.

Permiten determinar la biodisponibilidad de los medicamentos, principalmente los que son administrados por vía oral, que es la forma farmacéutica más común utilizada por los pacientes, y realizar una correlación in vivo-in vitro, con el fin de disminuir la experimentación en seres vivos. Todas estas pruebas tienen un solo objetivo: entregarles a los pacientes un medicamento seguro y eficaz, que permita aliviar su malestar y no ocasione un daño mayor.

La Universidad, como entidad educativa, debe estar innovando e invirtiendo frecuentemente en equipo, instalaciones, ya que los estudiantes, que serán los venideros profesionales en un futuro trabajo en un laboratorio farmacéutico, contarán con equipo calificado y validado.

También deben invertir en capacitación tanto para el personal que labora en el laboratorio, que son los que están pendientes de los equipos y les pueden brindar el mantenimiento que se requiere, como para los docentes, quienes son los que tienen la responsabilidad de transmitir el conocimiento, y cumplir con los objetivos establecidos y guiar a los estudiantes en las tareas asignadas en cada práctica de laboratorio.

Proyecciones

Desarrollar un instructivo para el uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de Química para los estudiantes de la carrera de Farmacia de la Universidad Internacional de las Américas.

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

En el presente apartado se definen conceptos importantes para comprender en profundidad el tema en estudio, y así poder fundamentar el análisis de los resultados. Para esto se realizó una investigación en diferentes fuentes de información.

Preformulación y diseño de medicamentos

El proceso de preformulación y diseño de medicamentos se encarga de garantizar que el fármaco en desarrollo apruebe los distintos requisitos o criterios establecidos, con el fin de que este pueda cumplir con los efectos terapéuticos necesarios, seguridad y eficacia deseada por el paciente. A continuación, se explicarán estos requisitos:

Criterios biofarmacéuticos de la administración de medicamentos

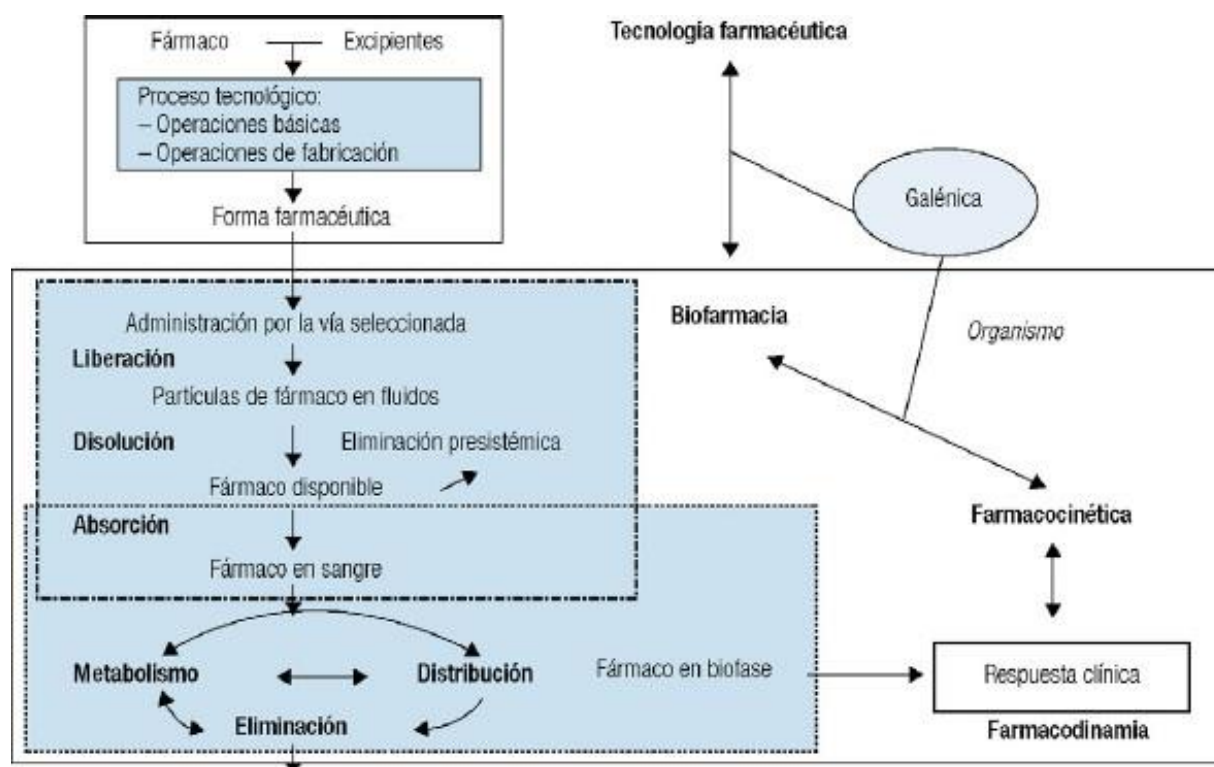
Se puede definir un medicamento de calidad al que cuando se realiza su administración para lograr una acción farmacológica, inmunológica, metabólica o de diagnóstico, ejerza un efecto concreto y sin la aparición de efectos secundarios indeseables. Lo más ideal sería que este efecto fuese constante e igual en todas las personas a las que se les administra. Pero esto no es siempre posible, ya que hay factores fisiológicos y patológicos propios de cada persona que influyen de manera importante. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 171).

Al administrar un medicamento por vía oral, una vez liberado el principio activo de la forma farmacéutica que lo contiene, este tiene cuatro posibilidades: excretarse inalterado, metabolizarse a nivel gastrointestinal, degradarse o absorberse de manera inalterada, por lo que en este apartado se evalúan los factores que afectan al fármaco para alcanzar la circulación sistémica. Entre estos factores están la forma farmacéutica, vía de administración,

metabolismo presistémico, descomposición química, entre otros. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 171).

Cuando el fármaco alcance el torrente sanguíneo, este se distribuye por todo el organismo y posteriormente puede distribuirse de nuevo acumulándose en diversos tejidos y alcanzar biofase, metabolizarse o eliminarse. Esta fase se denomina *fase farmacocinética*; aquí se estudia, in vivo, la evolución respecto al tiempo de las concentraciones y cantidades de los fármacos y de sus metabolitos en los líquidos biológicos. Debe interpretarse como un proceso dinámico en el que ocurren simultáneamente. “Este proceso, en su conjunto, se denomina la serie LADME. En cada individuo la serie LADME se realiza de manera diferente, y dentro de cada uno también puede verse afectada por diferentes estados nutricionales, psicológicos o patológicos.” (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 171).

Ilustración 1. Relación de las diferentes disciplinas en el proceso LADME



Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 172.

Consideraciones en un estudio de preformulación.

Los estudios de preformulación implican el estudio de las características fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacodinámicas, de tal forma que un estudio de preformulación debe considerar esos diversos aspectos:

Farmacodinámicas. Previo al desarrollo de una formulación siempre se tienen que tener en cuenta los aspectos terapéuticos. Así, en el caso de procesos patológicos agudos, la formulación debe presentar un mecanismo de acción lo más rápido posible, mientras que para un tratamiento de un proceso patológico crónico hay que tener presente la duración del medicamento y la posibilidad de formulaciones de larga duración o incluso las nuevas formas de liberación controlada.

Biofarmacéuticas. La respuesta farmacológica está condicionada por la cantidad de fármaco y el tiempo presente en el lugar de acción, lo que depende de las características fisicoquímicas del compuesto, de las particularidades de la formulación y del organismo. Todo ello está relacionado e influye en las propiedades biofarmacéuticas del medicamento, de tal forma que el estudio de estas características debe realizarse durante la etapa de preformulación.

Fisicoquímicas. Las características fisicoquímicas más relevantes de un medicamento teniendo en cuenta que la forma de administración principal es la vía oral y que el cuerpo humano en su mayor parte está formado por agua, cabe destacar que una de las características más relevantes de un compuesto es su solubilidad, de la que va a depender en gran medida su eficacia farmacéutica. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, pp. 196-198).

Comprender y controlar el comportamiento reológico de una sustancia pulverulenta puede ayudar a formular principios activos, a diseñar procesos más eficientes y, así, a conseguir la fabricación de productos de alta calidad, lo que es fundamental en la industria farmacéutica, donde la mayoría de los principios activos se presentan como sólidos pulverulentos. La fluidez de los materiales es un parámetro muy difícil de predecir, ya que existen numerosos factores que afectan a sus propiedades reológicas como son: las características físicas de las partículas (tamaño, forma, textura superficial, porosidad y dureza), además de factores externos, como humedad, vibración y aireación. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 226).

Biodisponibilidad.

Se define como la fracción de fármaco que alcanza, sin ninguna alteración, la circulación sistémica del paciente. Este concepto se debe considerar tanto en magnitud como en velocidad. Cualquier alteración en la biodisponibilidad de un medicamento implica cambios en su eficacia y efectos secundarios, por lo que es de vital importancia estudiar las características fisicoquímicas de cada fármaco que puedan afectar la capacidad de disolución y absorción. En la ilustración 2 se muestra el tiempo estimado en observar un efecto en función de la vía de administración utilizada. Se debe tener en cuenta que las diversas patologías o estados fisiológicos también pueden afectar la biodisponibilidad. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 173).

Tabla 1. Tiempo para observar efectos según la vía de administración

Vía de administración	Tiempo
Intravenosa	30 – 60 s
Intraósea	30 – 60 s
Endotraqueal	2 – 3 min
Inhalatoria	2 – 3 min

Sublingual	3 – 5 min
Intramuscular	10 – 20 min
Subcutánea	15 – 30 min
Rectal	5 – 30 min
Oral (ingestión)	30 – 90 min
Tránsdérmica	min – h

Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 173.

Liberación de fármacos.

Una vez administrado el fármaco por cualquier vía, este abandona la forma farmacéutica que lo transporta. Se denomina *liberación* al paso del fármaco no disponible en su lugar de absorción a fármaco disponible y disuelto capaz de atravesar membranas. Los mecanismos de liberación varían según el estado fisicoquímico de la forma farmacéutica. En un cambio brusco de pH tras su administración, el fármaco puede precipitarse, por lo cual es un requisito indispensable que se encuentre disuelto como paso previo a su absorción. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 173).

Las formas farmacéuticas sólidas pueden agruparse en dos grupos, las de cesión convencional y las de cesión sostenida. En las de cesión convencional tenemos dos mecanismos consecutivos. En primer lugar, la forma farmacéutica debe disgregarse para que en segundo lugar el fármaco sea capaz de disolverse. Por su parte, en las formas de cesión sostenida, el fluido penetra en la matriz hasta que alcanza al fármaco, lo disuelve y difunde desde el interior de la matriz al medio. Básicamente los

mecanismos implicados serían la disolución y la difusión, sin entrar en otros procesos, como la erosión, la porosidad, etc. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 173).

Se destacan tres grandes mecanismos de liberación: disgregación, disolución y difusión.

Disgregación.

La disgregación es un mecanismo únicamente de formas farmacéuticas convencionales, y usualmente no es un factor limitante de la incorporación del fármaco al organismo. En casos de principios activos muy solubles y con gran facilidad de absorción, podría provocar cierto retraso en la liberación, pero es modificable si se agregan disgregantes. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 173).

Disolución.

La disolución es el paso más importante en la liberación. Los estudios de velocidad de disolución de un fármaco son siempre in vitro, ya que no son fluidos fácilmente muestreables y se superpondrían con datos de absorción. Estos ensayos aproximan con mucha exactitud lo que pasa en el organismo, sobre todo si se trabaja en condiciones lo más fisiológicas posibles. El proceso de disolución de un sólido en el seno de un líquido implica, en primer lugar, la disolución de un sólido, y en segundo lugar la difusión de un soluto en el seno del medio de disolución. El primer proceso es muy rápido y es el responsable de la formación de la «capa de difusión». El segundo proceso es más lento y sería el limitante. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 173).

Difusión.

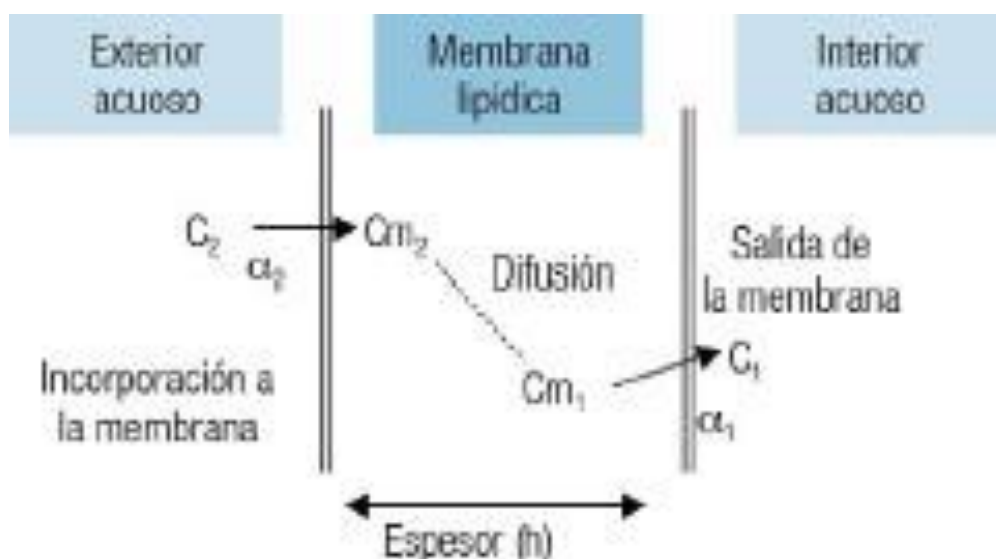
Es el mecanismo predominante en formas farmacéuticas semisólidas convencionales. Al poner el medicamento en contacto con un medio, las moléculas disueltas se difundirían al medio disminuyendo la concentración total en el seno del polímero. Esto ocasiona que las

partículas en la suspensión se disuelvan hasta alcanzar de nuevo la concentración de saturación. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 174).

Absorción de fármacos.

Es el proceso de la incorporación del fármaco a la primera célula del organismo siempre y cuando vaya destinado a la circulación sistémica. Según la teoría del mosaico fluido, las membranas celulares están formadas por dos capas lipídicas en las que se encuentran embebidas las proteínas. No existen uniones entre los fosfolípidos que constituyen la membrana, lo que implica que esto se puede mover. Este proceso de membrana fluida, junto con el carácter hidrofílico y lipofílico, influye notablemente en el paso de fármacos. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 174).

Ilustración 2. Esquema de proceso de difusión de un fármaco a través de una membrana lipídica



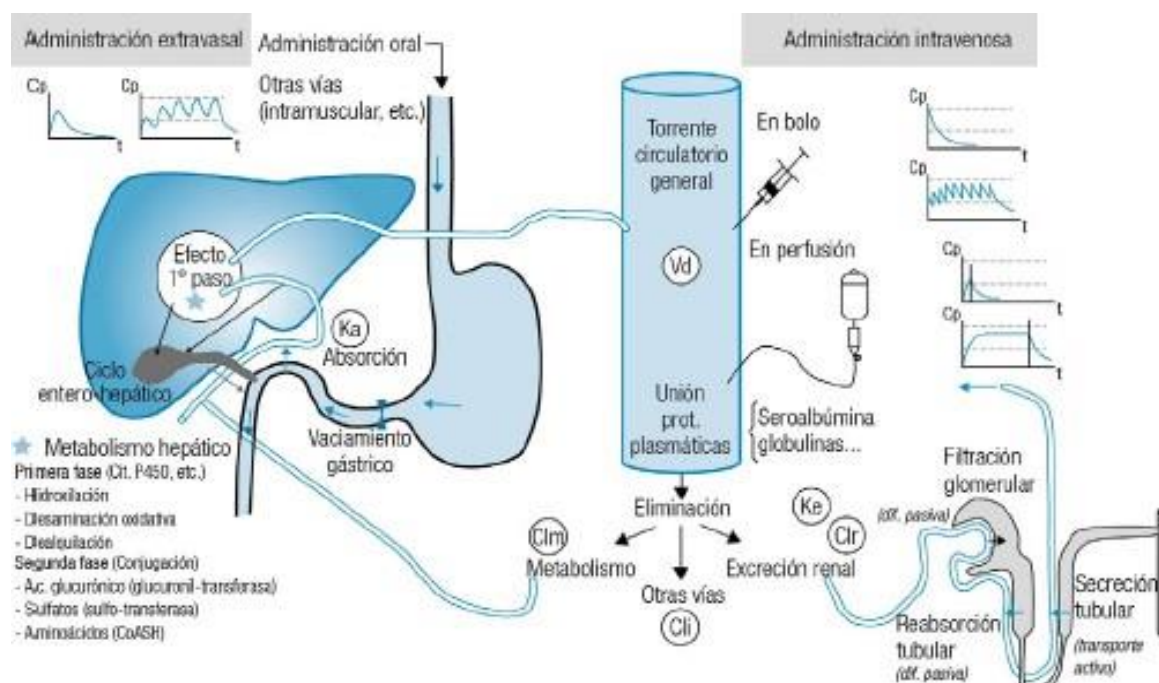
Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 175.

Vías de administración de fármacos al organismo.

Los factores que afectan la absorción de fármacos pueden ser varios; entre ellos los principales son: ruta de administración, forma farmacéutica, propiedades fisicoquímicas, concentración del fármaco, circulación en el lugar de absorción, mecanismo de transporte, unión a proteínas, por lo que al desarrollar un medicamento la ruta de administración es fundamental, ya que es muy decisiva en la velocidad y eficacia con la que actuará. Es importante recalcar que no todas las vías de administración son ideales para todos los fármacos. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 175).

Estas vías se dividen en dos grupos: administración intravenosa y administración extravasal.

Ilustración 3. ADME en función de la vía de administración



Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 176.

Aspectos biofarmacéuticos a considerar en la administración oral de medicamentos

El 85 % de los medicamentos comercializados en la actualidad, indistintamente de su forma farmacéutica, están diseñados para su administración por esta vía. Entre las principales ventajas de la administración de medicamentos por esta vía son: debido a la evolución del pH en el tracto gastrointestinal, siempre habrá una zona óptima para la disolución y absorción del fármaco, debido a que el amplio tamaño del aparato digestivo posee una gran superficie de absorción gracias a las vellosidades y microvellosidades intestinales, y debido al tiempo de permanencia del medicamento; y no se necesita personal especializado para administrar el medicamento. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, pp. 177-178)

También se rescata porque es un tejido altamente irrigado a nivel sanguíneo y a nivel linfático. Además, que desde el punto de vista de manufactura es la más barata de todas las vías de administración, lo que quiere indicar que un fármaco se puede absorber en cualquier punto del tracto gastrointestinal, aunque no todas las mucosas sean permeables para la absorción del medicamento. Por ende, las principales zonas de absorción son: la mucosa bucal, la mucosa rectal, el intestino delgado y el intestino grueso. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 178).

Entre las limitaciones que posee esta vía es que no se pueden administrar fármacos irritantes de la mucosa gástrica, ni medicamentos que se degraden en medio gástrico y tampoco que degraden las enzimas intestinales, ni fármacos que sufran de manera fuerte el efecto del primer paso. También es importante destacar que no sería una vía de administración adecuada en pacientes inconscientes o que presenten problemas de deglución. Los factores que condicionan la absorción de los medicamentos administrados por vía oral se dividen en dos grupos: factores endógenos y factores exógenos. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 178).

Factores endógenos.

Entre los factores fisiológicos se incluye el vaciamiento gástrico, ya que influye el tiempo de latencia previo a la absorción. El vaciamiento gástrico depende del peristaltismo gástrico y de los mecanismos moduladores del vaciado. El tránsito intestinal también es un factor, ya que si no existe degradación de la flora o de otros factores ocasionarán una disminución en la velocidad del tránsito de absorción. Y también influye la interacción fármaco-flora intestinal porque pueden realizar una competición en la absorción por parte del intestino. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 178).

Los factores patológicos incluyen las alteraciones funcionales, como las úlceras gástricas o duodenales que afectan el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal. También las resecciones totales o parciales son de suma vitalidad ya que pueden afectar la ventana de absorción del medicamento. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 178).

Factores exógenos.

Son factores externos al paciente, por lo que se pueden modificar. Algunos factores dependen de las características fisicoquímicas del principio activo o de la formulación, como lo son: el tamaño de la partícula, polimorfos, dispersiones sólidas y mezclas eutécticas, y características de la formulación. Otros factores dependen de la interacción fármaco-fármaco o fármaco-dieta. Estas interacciones fármaco-fármaco a nivel de absorción podrían ser ocasionadas por los mecanismos fisicoquímicos tipo adsorción, mecanismos químicos y mecanismos fisiológicos. Las interacciones fármaco-alimento suelen suceder al administrar un fármaco con poco volumen de agua, con otros líquidos que no son agua. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 179).

Control de liberación de fármacos

Muchas de las sustancias prescritas en la actualidad tienen una acción terapéutica de corta duración, que ocasiona repetir frecuentemente una dosis en intervalos de tiempo cortos. Esto se debe a que muchas de las

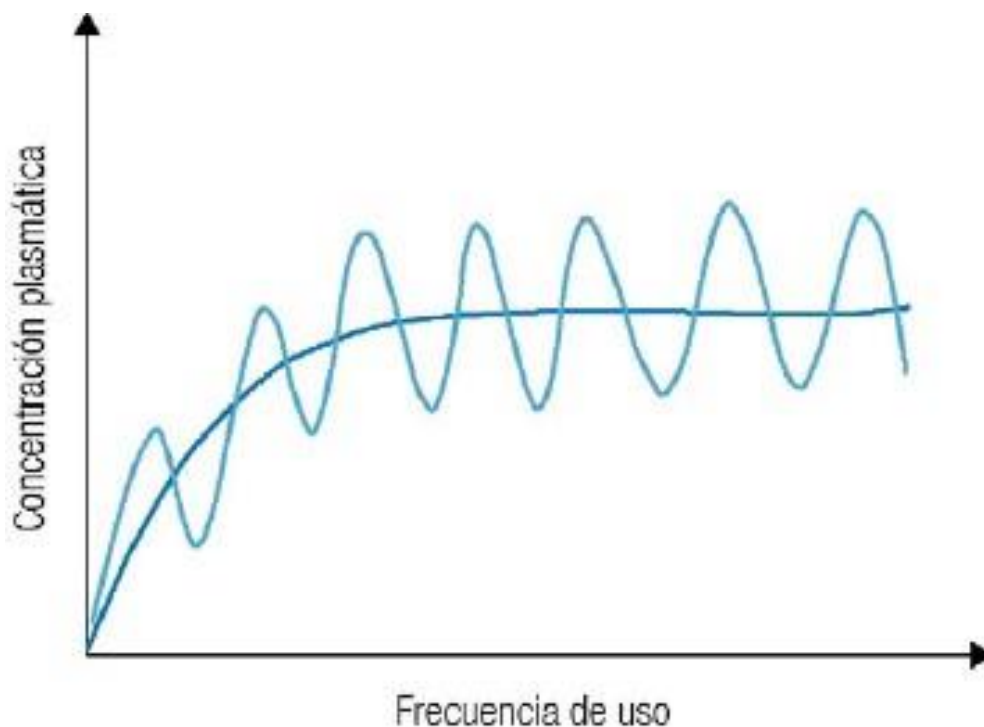
sustancias prescritas en la actualidad tienen una acción terapéutica de corta duración, que frecuentemente supone la toma repetida de dosis a intervalos de tiempo cortos o largos. Esto se debe a las grandes variaciones en la concentración plasmática del fármaco, una situación que puede llevar a períodos en los que existe una concentración plasmática subterapéutica y otros períodos en los que la concentración se encuentra por encima del umbral de toxicidad del medicamento. Por esto podemos decir que solo durante un corto periodo de tiempo se obtiene el efecto terapéutico deseado. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 181).

Formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM)

Según las características de la liberación del fármaco, se pueden clasificar en formas farmacéuticas de liberación prolongada, formas farmacéuticas de liberación retardada y formas farmacéuticas de liberación secuencial. Según la USP, la FFLM es en la que el fármaco se libera de una forma controlada en el lugar de acción, debido a una modificación en la velocidad de liberación efectuada en el proceso de fabricación. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 181).

Las formas farmacéuticas de liberación prolongada son un tipo especial de FFLM, ya que la liberación del fármaco es menor que la de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía. Las formas farmacéuticas de liberación retardada son también un tipo especial que se caracteriza por una liberación retardada del principio activo. Esta incluye preparaciones gastroresistentes, que se incluyen en las monografías de formas farmacéuticas sólidas para administración oral de las farmacopeas. Las de liberación secuencial se caracterizan por una liberación secuencial del principio activo. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 181).

Ilustración 4. Concentraciones plasmáticas obtenidas con formas farmacéuticas de liberación modificada



Nota. Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 182.

Preformulación de medicamentos

El desarrollo de un medicamento es un proceso complejo que conlleva la participación en conjunto de distintas disciplinas. El descubrimiento y desarrollo de un nuevo medicamento se pueden detallar como una secuencia de cuatro etapas, que se explicarán seguidamente.

Investigación y exploración.

En esta etapa se realizan estudios de viabilidad para comprobar si el efecto que se produce interfiere con algún mecanismo biológico, y obtener algún tipo de efectividad terapéutica. Se realizan ensayos de diferentes moléculas que producen la actividad biológica deseada. Tiene por objetivo encontrar una síntesis química o molecular que interfiera con la actividad biológica identificada como problema, y proporcione una irrefutable prueba para resolver el problema terapéutico. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 193).

Selección de la molécula candidata.

Todas las estrategias de búsqueda tienen como objetivo generar compuestos químicos específicos con las características óptimas deseadas. Las que se consideren óptimas son seleccionadas como candidatas para su desarrollo. En esta etapa se optimiza la búsqueda y selección de la molécula mediante la realización de estudios in vivo e in vitro. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 193).

Las características farmacológicas que debe obtener son: una absorción aceptable y una acción, duración, selectividad y potencia adecuada. Las características de seguridad incluyen: estudios de toxicidad general, carcinogénesis, teratogénesis y mutagénesis, que son requeridos legalmente. Es importante seleccionar un compuesto que posea características de formulación y administración del fármaco, como lo demostrado en la ilustración 6 para una forma sólida administrada por vía oral. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 193).

Desarrollo exploratorio.

Esta etapa tiene por objetivo evaluar la absorción y el metabolismo del fármaco seleccionado en los seres humanos sanos. En algunas ocasiones es necesario realizar estudios en pequeña escala de los pacientes, con el fin de poder tomar decisiones para el progreso del fármaco candidato. Está relacionada con la fase I de los estudios clínicos. Se trabaja con un número muy pequeño de voluntarios sanos, a quienes se les administra el fármaco candidato con una formulación simple. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 194).

Desarrollo integral.

Esta es la última etapa, donde se hacen estudios para garantizar la seguridad del medicamento a largo plazo, y se realizan los estudios clínicos en los pacientes que padecen de la enfermedad (fase II y fase III). Los estudios de fase II comprenden los estudios de dosis dirigidos a una población de pacientes considerable, con la finalidad de evaluar la efectividad del fármaco y los efectos secundarios más comunes que se manifiesten. Los estudios de fase III permiten confirmar estadísticamente la eficacia y seguridad del compuesto. Es en esta fase que a algunos pacientes se les suministra el medicamento, a otros un placebo y algunos pueden tomar un compuesto ya comercializado. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 194).

Tabla 2. Características preferibles para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida para uso por vía oral

Factores en la síntesis	Factores de formulación
Estructura poco compleja (preferible sin centros quirales)	Existencia de un polimorfo estable
Pocas etapas sintéticas	No higroscópico
Altos rendimientos	Cristalino
Disponibilidad comercial de los componentes y sus fabricantes	Aceptable estabilidad en estado sólido
Costes apropiados para la comercialización	Aceptable biodisponibilidad
Sin problemas previsibles para su fabricación a gran escala	Sin color ni sabor excesivo (para asegurar la reproducibilidad de los lotes y no tener problemas en los ensayos clínicos ciegos)
	Compatible con los excipientes

Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 194.

Preformulación.

Para el desarrollo de un nuevo medicamento es necesario un profundo conocimiento de las características fisicoquímicas del principio activo, así como los excipientes utilizados. Estos conocimientos se pueden obtener y evaluar al realizar los estudios de preformulación. La preformulación es la caracterización fisicoquímica del principio activo sólido y de las propiedades del compuesto en disolución, con una forma biofarmacéuticamente adecuada de dosificación. Esto asegura de otra manera la eficacia y seguridad de los medicamentos. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 195).

Los estudios de preformulación deberán aportar información necesaria para desarrollar medicamentos seguros, y para ello deberían cubrir los siguientes estudios: características del principio activo, características de la forma de dosificación, ensayos de compatibilidad, ensayos de estabilidad, parámetros de formulación y directrices para producción, datos biofarmacéuticos y farmacocinéticos, condiciones de conservación y acondicionamiento y salud y prevención de accidentes. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 196).

Caracterización fisicoquímica de un fármaco

Aquí se explicarán todas las propiedades fisicoquímicas que se deben analizar tanto en el principio activo como con los excipientes. Como ya se indicó, estas características se estudian en la etapa de preformulación de desarrollo del medicamento con el fin de garantizar la eficacia, eficiencia y seguridad de estos.

Propiedades organolépticas.

Son el conjunto de descripciones sobre las características físicas que tiene la materia prima en general. Son las que se pueden percibir con los sentidos. Las principales propiedades organolépticas son: color, sabor, textura, consistencia y olor. Estas son importantes, ya que nos indican el estado del compuesto o incluso de sus posibles aplicaciones. Por ejemplo, si la materia prima es dulce, se puede administrar por vía oral fácilmente; en cambio, si es amarga, va a necesitar la formulación de algún excipiente que enmascare o disimule ese sabor desagradable. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 196).

Tabla 3. Aspectos a considerar en los estudios de preformulación

Consideraciones farmacodinámicas	Consideraciones biofarmacéuticas	Consideraciones fisicoquímicas
Finalidad terapéutica	Biodisponibilidad	Cristalinidad
Efectos tóxicos		Polimorfismo
Reacciones adversas		Punto de fusión
Dosis	Características biofarmacéuticas de la formulación	Solubilidad
Características farmacocinéticas		Fluidez
Frecuencia de administración		Estabilidad
Aceptación y comodidad del medicamento por parte del paciente.	Vía de administración	Compatibilidad
Costo del medicamento para el paciente		

Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 196.

En otro caso, la coloración nos puede indicar una oxidación, la presencia de microorganismos o la inestabilidad química. Son situaciones características que ocasionan un cambio en la coloración. De igual manera, es de gran importancia considerar el estado físico del compuesto, pues con esto se puede determinar la vía de administración más viable. También se debe considerar el tamaño y forma de la partícula, porque esta puede influir en la reactividad química, la fluidez, la capacidad de disolución o la homogeneidad de la disolución. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 199).

Pureza.

Se define como la ausencia de mezcla con otra sustancia, aunque en Química se define como la cantidad de sustancia que cuantitativamente se ha determinado que existe en una muestra de materia prima, y es muy difícil obtener una sustancia completamente pura. La calidad de los activos y excipientes que componen las distintas formas farmacéuticas es un aspecto de gran prioridad en su producción. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 199).

Si bien es cierto que estas impurezas presentes pueden incidir sobre la estabilidad e incluso tener efectos negativos sobre la salud, se debe cuantificar la presencia de estas impurezas y valorar las alteraciones que puedan producir, con el fin de tomar las medidas oportunas y establecer los límites máximos permitidos para cada impureza. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 199).

Cristalinidad y polimorfismo.

Son materiales cristalinos aquellos cuyos elementos constitutivos se repiten de manera ordenada y paralela, y cuya distribución en el espacio muestra relaciones de simetría. La propiedad característica y definidora del medio cristalino es la periodicidad. Hay otras propiedades que dependen de la cristalinidad como lo son: la elasticidad, temperatura, conductividad y velocidad de propagación de la luz. Los compuestos sólidos que carecen de estructura cristalina se llaman *amorfos*, los cuales son inestables y tienden a transformarse en cristalinos en un período de tiempo prolongado. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 200).

Según su cristalinidad se pueden clasificar en: holocristalinos, hemicristalinos y hialinos. Pueden ocurrir cambios en la estructura cristalina por cambios en el solvente, punto de fusión, originar redes solvatadas, creando la aparición de polimorfos. Estas son entidades químicamente idénticas que presentan estructuras cristalinas diferentes. Estas diferencias pueden afectar los procesos de elaboración de la forma farmacéutica, como la estabilidad, y

de igual manera las propiedades biofarmacéuticas. Si una sustancia se presenta de dos o más formas cristalinas, a una misma temperatura, solo una es estable; las demás se consideran inestables. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 200).

Solubilidad.

Es un parámetro de gran importancia, ya que condiciona la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y, por ende, la eficacia terapéutica de este. Se define como la cantidad máxima de soluto disuelto en una cantidad de solvente a una temperatura fija, y de ser necesario se establece que la solución está saturada; pero para su determinación se utiliza normalmente el método de la solubilidad en equilibrio. Cabe destacar que, si el fármaco se va a incluir en forma sólida, la disolución es un proceso que se debe llevar a cabo siempre, ya sea después de la administración o en la fabricación. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 201).

Los compuestos con baja solubilidad presentan una absorción escasa y errática que afecta directamente la biodisponibilidad y la eficacia. Existen varios factores que pueden afectar la solubilidad; entre ellos están: el pH, la mayoría de los compuestos contienen grupos ionizables y suelen presentarse como ácidos o bases débiles que se encuentran parcialmente ionizados, lo cual afecta su solubilidad. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 201).

La solubilidad de un compuesto también se puede ver afectada con el incremento o la disminución de la temperatura; si es un proceso endotérmico, la solubilidad se incrementará con la temperatura, pero si es un proceso exotérmico, la solubilidad disminuirá con el aumento de temperatura, y el efecto del ion común también ocasiona una variación en la solubilidad cuando se da el desplazamiento del equilibrio, debido a la presencia de una sal disuelta en este. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 201).

Tabla 4. Terminología utilizada en la Real Farmacopea Española para describir la solubilidad de una sustancia

Término	Volumen aproximado de disolvente (mL) por gramo de soluto
Muy soluble	Menos de 1
Fácilmente soluble	Entre 1 y 10
Soluble	Entre 10 y 30
Bastante soluble	Entre 30 y 100
Poco soluble	Entre 100 y 1000
Muy poco soluble	Entre 1000 y 10000
Prácticamente insoluble	Más de 10000

Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 201.

Si un compuesto presenta una solubilidad acuosa menor a lo indicado por el pH fisiológico, se presenta un problema de solubilidad que puede afectar la biodisponibilidad. Para favorecer la solubilización de los fármacos y aumentar su solubilidad existen distintos métodos. La elección de este método depende de la naturaleza química del compuesto y la forma de dosificación que se vaya a utilizar. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 202).

Los cosolventes son una forma de mejorar la solubilidad de un fármaco. Los más empleados comúnmente son el etanol, la glicerina, el propilenglicol, el polietilenglicol y la dimetilacetamida. Estos mejoran la solubilidad al formar mezclas con el agua, que presentan una constante dieléctrica adecuada para la solubilidad del fármaco. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 202).

Los tensioactivos no iónicos favorecen la solubilidad del soluto en medios acuosos si se adicionan en concentraciones, que le permitan disolverse y superen la concentración crítica micelar; de este modo las micelas formadas pueden tener en su interior moléculas de soluto. Por ejemplo, el polisorbato 80 favorece la solubilidad de hormonas esteroideas. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 203).

Cuando se produce un complejo, se unen de forma reversible diversas moléculas de un soluto con moléculas de un ligando o sustancia complejante, y se mejora de manera considerable la solubilidad. Estos últimos pueden ser iones metálicos o compuestos orgánicos, que respectivamente formarán quelatos o complejos moleculares. Un ejemplo es el complejo formado entre benzocaína y cafeína. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 203).

También podemos incrementar la solubilidad de un compuesto mediante la formación de sales. Los catiónes favorecerán la solubilidad de fármaco de manera ácida, mientras que los aniones la favorecerán de manera básica. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 203).

Formas farmacéuticas sólidas de administración oral

Las formas farmacéuticas sólidas presentan varias ventajas con respecto a otras formas de dosificación, como mayor estabilidad y que no necesitan sistemas de medida de cada dosis para su administración, por lo que son las formas farmacéuticas de mayor comercialización alrededor del mundo.

Comprimidos

Los primeros comprimidos medicamentosos datan de 1843, cuando el escritor, pintor e inventor inglés William Brockedon registró una patente en la que se describía la fabricación de «píldoras, pastillas y minas de lápices de grafito» y la utilización de un sencillo sistema de compresión con punzones metálicos. En 1872, los hermanos Wyeth, farmacéuticos en Filadelfia (Estados Unidos), registran por primera vez el término «compressed Tablet» y crean la primera máquina capaz de fabricar comprimidos en serie. Hoy en día los comprimidos constituyen la forma

farmacéutica más usada en el arsenal terapéutico. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 293).







Los comprimidos se definen, según la Real Farmacopea Española, como: preparaciones sólidas, cada una de las cuales contiene una dosis única de uno o más principios activos, que se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas y que se encuentran destinadas para su administración por vía oral. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 293).

Poseen numerosas ventajas que ocasionan la sustitución de otras formas de dosificación como su gran versatilidad, elevada exactitud de dosificación, facilidad de manejo y administración, fácil envasado y almacenamiento, producción a escala industrial, mayor posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas, escasa incidencia de incompatibilidades, elevada estabilidad y la posibilidad de obtener una liberación controlada recurriendo a distintas estrategias. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 293).

Aunque, de igual manera cuentan con algunos inconvenientes. Uno de ellos es el de carácter farmacotécnico, ya que en ocasiones es difícil obtener fórmulas perfectamente descritas para obtener comprimidos de alta calidad, especialmente cuando se necesitan dosis altas y el margen para corregir sus deficiencias con los excipientes es bastante limitada. Otra desventaja de los comprimidos se refiere al carácter económico, ya que el coste de la maquinaria utilizada para su elaboración y control es muy elevado, en comparación con el precio de venta. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 294).

Existen distintos tipos de comprimidos; entre ellos están: los comprimidos recubiertos y no recubiertos, efervescentes, solubles, dispersables, bucodispersables, gastroresistentes y de liberación modificada. En la tabla 2 se ejemplifican las formas más habituales que presentan en función de dichas circunstancias. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 294).

Tabla 5. Tipos de comprimidos según su forma de administración

Forma de administración	Tipos de comprimido	Formas más habituales	Ejemplos
Ingestión oral	Convencionales Masticables	Cilíndricos planos, biselados, con líneas de fracturación, etc.	
Ingestión oral modificada ^b	Matriciales Multicapa Recubiertos Osmóticos	Biselados planos Bicóncavos	
Ingestión oral previa dispersión	Efervescentes Solubles Hidrodispersables	Biselados planos (efervescentes: gran superficie)	
Mantenimiento en la cavidad oral (efecto local)	Bucodispersables	Biselados planos Bicóncavos	
Mantenimiento en la cavidad oral (efecto sistémico)	Sublinguales	Lenticulares	
Otros usos y vías de administración	Vaginales Para dispersiones rectales Para implantación	Bicóncavos Biselados planos	

Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 294,

Excipientes empleados en las formas sólidas orales.

Las formulaciones a comprimir están constituidas por uno o más principios activos, a los que se les ha añadido o no excipientes, tales como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento del fármaco en el tracto gastrointestinal, colorantes y aromatizantes autorizados por la autoridad competente. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 296).

Los excipientes deben cumplir algunos requisitos generales para ser utilizados en la formulación de un fármaco, tales como baja toxicidad, que sean física y químicamente inertes con respecto a los componentes de la formulación y a los agentes externos, y con propiedades

organolépticas aceptables. Todos los límites dentro de los cuales deben estar estos requisitos se encuentran especificados en el *Handbook of Excipients* para cada una de las sustancias utilizadas en la formulación de un comprimido. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 296).

Los excipientes se pueden clasificar, según su función, en distintas categorías que son: diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes antifricción, correctores de propiedades organolépticas y otros, usados para fines más específicos. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 297).

Diluyentes.

Ayudan a proporcionar el volumen adecuado al comprimido, principalmente cuando la dosis del principio activo es baja. En la tabla 8 se muestran, de manera resumida, los principales diluyentes empleados y su clasificación según su solubilidad en agua. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 297).

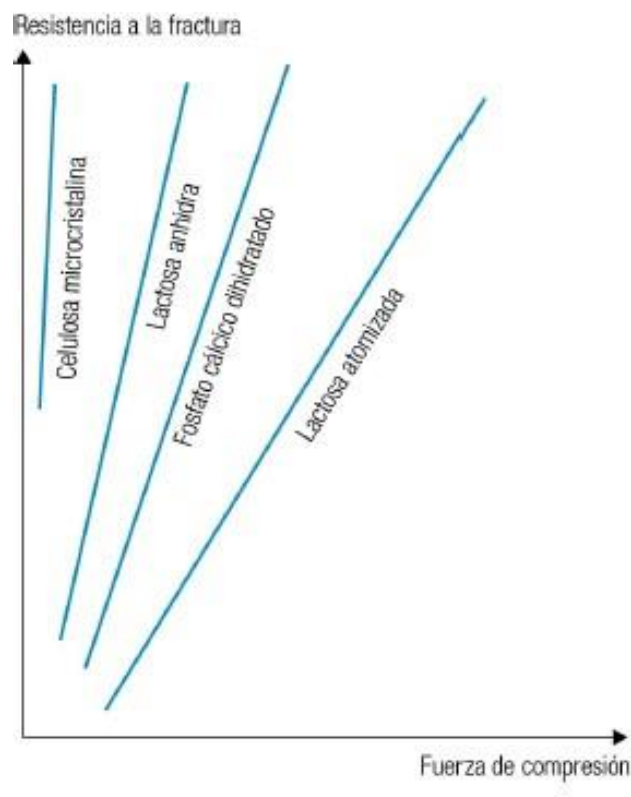
Tabla 6. Principales diluyentes empleados en formas sólidas orales

Solubilidad en agua	Composición química	Ejemplos más habituales
Solubles	Lactosa	Lactosa anhidra (amorfa) Alfalactosa monohidratada (cristalina)
	Azúcares	Sacarosa Glucosa
	Polioles	Manitol Sorbitol
	Sales inorgánicas	Cloruro sódico

Insolubles	Almidón y sus derivados	Almidón de trigo, patata y maíz Almidones pregelatinizados
	Celulosa y sus derivados	Celulosa microcristalina Hidroxipropilmetilcelulosa Hidroxipropilcelulosa
	Sales inorgánicas	Fosfato cálcico Fosfato cálcico dihidratado

Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 297.

Ilustración 5. Diluyentes requeridos según la fuerza de compresión aplicada

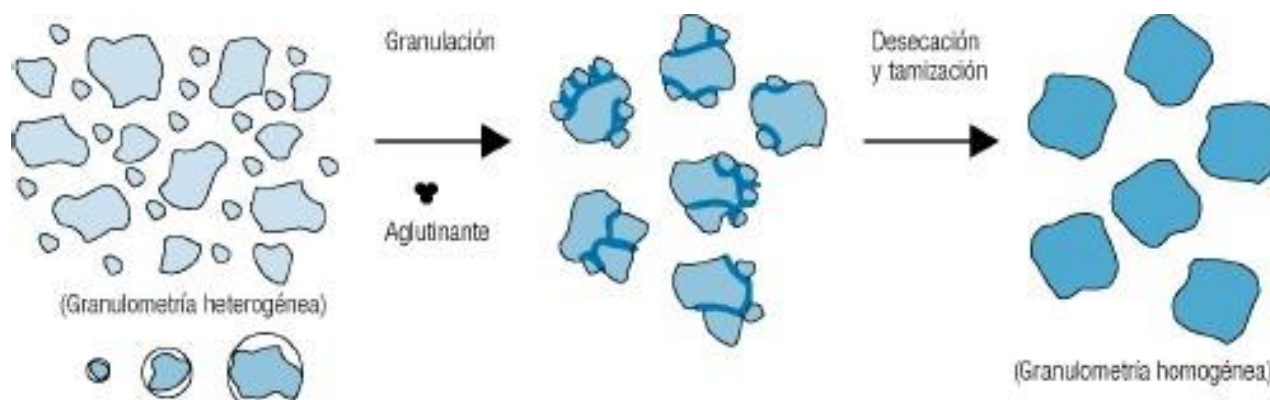


Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 299.

Aglutinantes.

Estos ayudan a mejorar la cohesividad entre las partículas para facilitar los procesos como granulación o compresión. Se da la formación de aglomerados a partir de una mezcla de polvos, dando lugar a un gránulo, mediante el recubrimiento o aglutinación de las partículas primarias. Estas sustancias ayudan a resolver problemas como la falta de homogeneidad de las mezclas, que está muy relacionada con la densidad y el tamaño de la partícula. Están constituidos por estructuras macromoleculares de origen natural o sintético, pero de carácter hidrofílico. Esto indica que son solubles en agua o mezclas hidroalcohólicas. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 299).

Ilustración 6. Mecanismo de acción de los aglutinantes



Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 300.

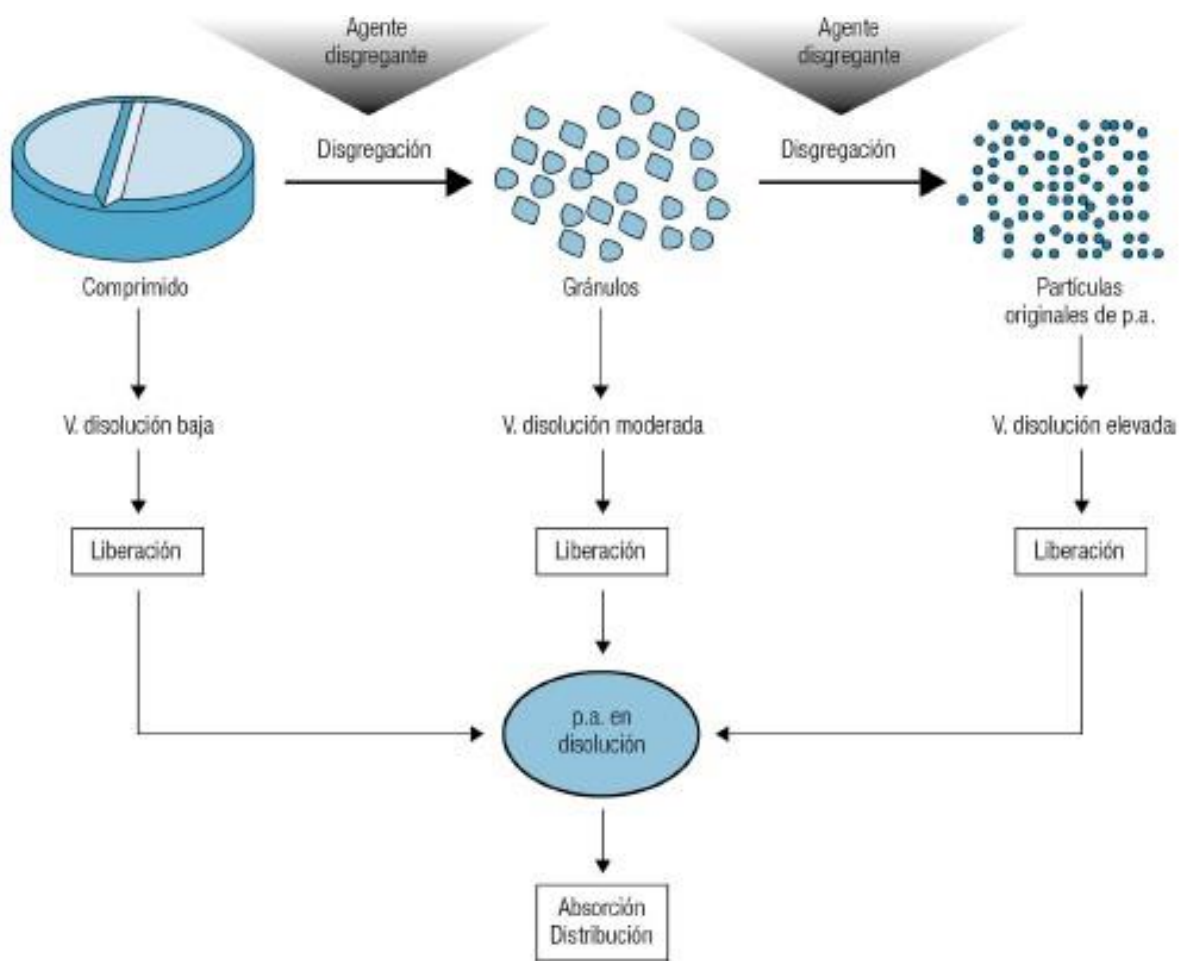
Disgregantes.

Contrarrestan las fuerzas internas de cohesión en el comprimido para facilitar la liberación del principio activo, lo que indica que tiene una repercusión directa sobre la biodisponibilidad. En la ilustración 10 se muestran, por medio de un esquema, las posibles

vías de liberación de un principio activo desde un comprimido. La liberación de principio activo sin disgregar es muy lenta, debido a que solo las partículas ubicadas en la superficie tendrán contacto con el fluido de ataque. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 300).

La disgregación que ocurre, posterior a un proceso de granulación previa, dará lugar a los gránulos que presentan una velocidad de disolución más rápida. En cualquier situación, el objetivo final es la disgregación total del comprimido, que pasará a dar lugar a las partículas primarias de partida, a partir de las cuales la velocidad de disolución es máxima. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 300).

Ilustración 7. Posibles vías de liberación de un principio activo desde un comprimido y etapas en las que interviene un agente disgregante

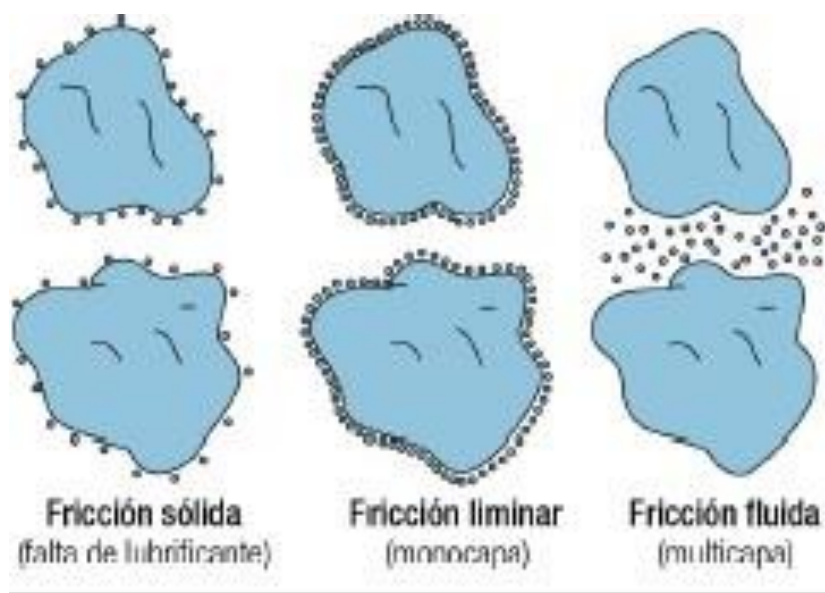


Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 300.

Agentes Antifricción.

Actúan rodeando a las partículas para disminuirse entre ellas y con las piezas de la máquina con las que tienen un contacto. Estos también ayudan a mejorar las propiedades de fluidez, ya sea de la mezcla de polvos o del granulado, y ocasionan una mejor transmisión de las fuerzas que intervienen durante el proceso de compresión. Los agentes antifricción pueden clasificarse en deslizantes, antiadherentes y lubricantes, dependiendo de la función que vayan a cumplir en la formulación. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 301).

Ilustración 8. Posibles situaciones que se pueden producir en función de la cantidad de agente lubricante incorporado entre las partículas



Nota: Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 301.

Otros excipientes que ayudan a corregir propiedades organolépticas son colorantes, aromatizantes y edulcorantes autorizados. Los colorantes proporcionan color al comprimido o a la cubierta, dándole un aspecto característico de cada formulación. Ayudan a conferir homogeneidad al producto, mejorar el aspecto del comprimido al final, enmascarar propiedades organolépticas desagradables e incrementar la estabilidad de los principios

activos fotosensibles. Los edulcorantes se incorporan en comprimidos de disolución bucal o en los masticables. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 302).

Los absorbentes facilitan la incorporación de pequeñas cantidades de sustancia activa en el seno de una matriz sólida. Los correctores de humectabilidad y solubilidad facilitan el ataque de fluidos gastrointestinales sobre el comprimido y los procesos de disgregación y disolución. Los excipientes para recubrimiento se utilizan para una liberación modificada. (Lozano, Córdoba y Córdoba, 2012, p. 302).

Factores que afectan las pruebas de calidad y de desempeño en formas farmacéuticas sólidas orales

Las pruebas, los procedimientos analíticos y los criterios de aceptación de una monografía para medicamentos orales se dividen en dos categorías: en aquellas que evalúan los atributos generales de calidad del producto y las que evalúan el desempeño del producto, el cual es un atributo específico de calidad generalmente vinculado a los estudios de biodisponibilidad y de bioequivalencia.

En las pruebas de calidad del medicamento se pretende evaluar atributos tales como identificación, valoración, impurezas, uniformidad del contenido de la dosis, pH, viscosidad, contenido volátil y contenido microbiano; por otro lado, las pruebas de desempeño de medicamentos están diseñadas para evaluar la liberación de fármacos in vitro a partir de las formas farmacéuticas; por ejemplo, la disolución y desintegración con la de medir su posible biodisponibilidad, en las que influye directamente la fuerza de ruptura de la tableta y la friabilidad de la misma. (USP, 2015, p. 73).

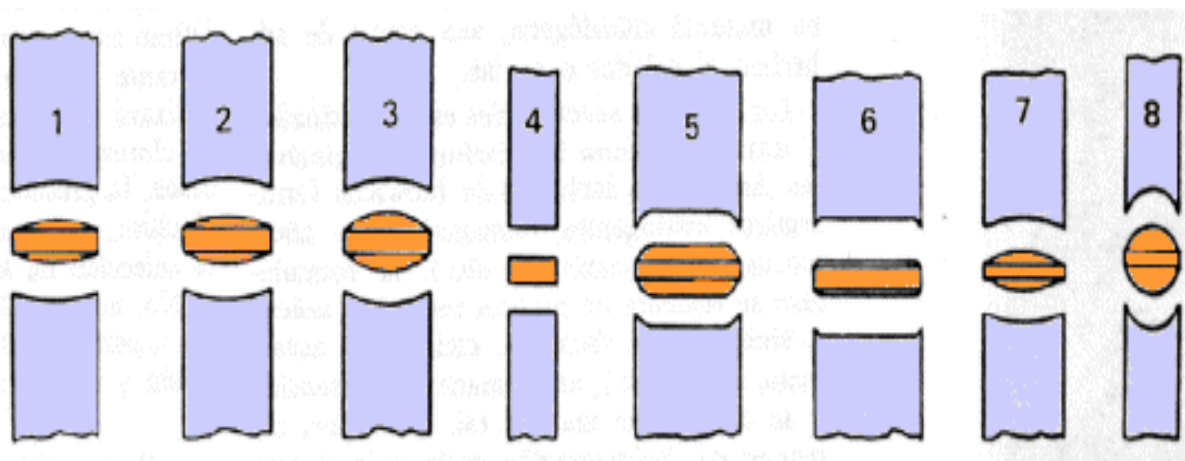
Compresión

La compresión es un proceso a través del cual, a partir de un conjunto de partículas individuales, se obtiene un compactado estable ejerciendo una fuerza externa. A través de este proceso obtenemos comprimidos, una reducción del tamaño de partícula o aglomerados a través de la compresión por vía seca. Una máquina de comprimir consta de determinados elementos fundamentales: punzones, matriz y sistema de distribución del granulado o polvo. (Villar, 2017, p. 3)

Punzones.

Los punzones son los elementos mediante los cuales se va a aplicar la fuerza sobre el granulado. Son piezas metálicas, generalmente cilíndricas. Su superficie varía según la forma del comprimido que se quiera obtener, pudiendo ser plana o cóncava. (Villar, 2017, p. 4).

Ilustración 9. Punzones con caras de diferentes formas y comprimidos resultantes



Nota: Villar, 2017, p. 4.

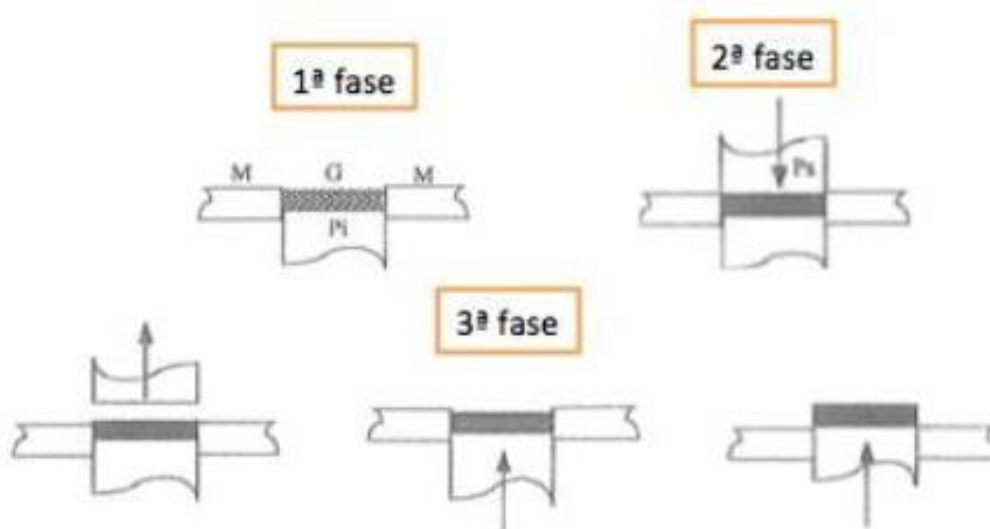
Un análisis de las propiedades mecánicas de comprimidos de lactosa y paracetamol-almidón reveló que los comprimidos, producidos usando punzones de curvatura radial, muestran consistentemente una mejor calidad mecánica que los comprimidos obtenidos con punzones de borde biselado. La presencia de la curvatura radial en el borde del punzón producía una diseminación más uniforme de la fuerza de compresión y una mejor consolidación del polvo. En general, los hallazgos en este estudio han proporcionado una mejor comprensión de las ventajas y limitaciones de las modificaciones de los bordes de los comprimidos. (Villar, 2017, p. 4).

Matriz.

La matriz está constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios de sección, generalmente circular, aunque, al igual que los punzones, puede adoptar diversas formas geométricas. Posee un sistema de alimentación denominado *tolva*, en la cual se introduce el polvo o granulado.

El proceso de compresión puede dividirse en tres etapas: en la primera fase el punzón inferior desciende dentro de la matriz, dando lugar a una cavidad en la que el polvo o granulado fluirá por gravedad. La profundidad del punzón inferior en la matriz determinará el volumen de la cámara de compresión y, por tanto, el peso del comprimido. En la segunda fase una aplicación de la fuerza, bien por parte del punzón superior o por ambos punzones, ejerce sobre las partículas la presión necesaria para dar lugar a un comprimido. Y en la tercera fase se da el ascenso del punzón superior y del inferior, de forma que el comprimido alcanza la matriz y se produce su eyección. (Villar, 2017, p. 6).

Ilustración 10. Etapas del proceso de compresión



Nota: Villar, 2017, p. 6.

Donde, en la ilustración anterior, M: matriz, G: granulado, Pi: Punzón inferior, y Ps: punzón superior.

Para ajustar el peso del comprimido se debe ajustar el volumen de la cámara de compresión, mediante la fijación de la posición del punzón inferior, mientras que la dureza del mismo se ajusta a través del punzón superior, de manera que cuanto más desciende este, mayor será la dureza del comprimido. (Villar, 2017, p. 8).

La fuerza, velocidad y compresión de la compactación son los parámetros principales del proceso de formulación. La fuerza de compresión es dominante, por lo que a medida que la fuerza incrementa, la resistencia a la tracción o ruptura (fuerza de ruptura) de la tableta aumenta y luego permanece constante, o incluso decrece. El incremento de la fuerza de compresión puede causar laminación y “capping”, afectando también la friabilidad, el tiempo de desintegración y el perfil de disolución.

Tabla 7. Ejemplo de la calificación del riesgo para el proceso de compresión de tabletas de liberación inmediata

Factor	Atributo de calidad	Valoración del riesgo	Justificación
Velocidad del Alimentador.	Uniformidad de contenido/ Disolución.	Alto.	Velocidades por debajo de la óptima pueden causar llenado inconsistente de la matriz/Velocidades de alimentación por encima de la óptima pueden causar sobrelubricación.
Fuerza de precompresión.	Disolución.	Medio.	Fuerzas de precompresión por encima de la óptima pueden causar laminación de la tableta. Fuerzas inferiores a la óptima pueden causar atrapamiento de aire y provocar el “capping”.
Fuerza de compresión principal.	Fuerza de ruptura, friabilidad, desintegración y disolución.	Alto.	Fuerzas de compresión por debajo de la óptima pueden afectar la fuerza de ruptura y la friabilidad. Fuerzas de compresión por encima de la óptima pueden retardar el tiempo de desintegración. Fuerzas de compresión por encima o por debajo de la óptima pueden afectar la disolución.
Velocidad de la tableteadora (tiempo de permanencia del punzón).	Fuerza de ruptura, friabilidad, desintegración, uniformidad de contenido y disolución.	Bajo.	Velocidades superiores a la óptima pueden causar inconsistencia en el llenado de la matriz, variabilidad de peso, lo cual impacta de manera indirecta en la fuerza de ruptura, la friabilidad, la uniformidad de contenido y en la disolución.

Nota: (Villar, 2017, p. 9).

En la tabla anteriormente mencionada se pueden mostrar los parámetros que son críticos a la hora de realizar una formulación, y se recalca la importancia de las pruebas de friabilidad y fuerza de ruptura en estos procesos, principalmente en la prueba de disolución.

Distribución del granulado o polvo

Cuando aplicamos la fuerza de los punzones al polvo o conjunto de partículas para formar el comprimido, pueden producir distintos casos:

- Reordenamiento o empaquetamiento de las partículas. Se produce un acoplamiento y deslizamiento de unas con otras dando lugar a una estructura menos porosa. Se produce aun así una fragmentación de las partículas, esto es debido al desgaste de la superficie de estas, aunque la fuerza aplicada sea baja.
- Deformación de las partículas. Como hemos descrito anteriormente, esto es debido al incremento de la fuerza que se aplica. La consistencia final del comprimido depende por tanto de la deformación de las partículas, que depende de la distancia interarticular y de la superficie de contacto. Inicialmente, la deformación es elástica, pero el incremento de la fuerza puede dar lugar a que sea plástica cuando los límites se sobrepasen. (Villar, 2017, p. 10).

El hecho de que la fuerza no se distribuya a todas las partículas por igual, da lugar a zonas con menos consistencia en el comprimido. Si la fuerza ejercida no es suficiente, el comprimido tiende a la recuperación elástica, a romperse o laminarse. Esto se ve potenciado por el aire que queda atrapado entre las partículas, que se distribuye en aquellas zonas con una menor densidad. (Villar, 2017, p. 11).

Existen diversos problemas que afectan a la compresión. Entre ellos la laminación o “capping” que se debe a la baja humedad del polvo, cargas electrostáticas, una presión insuficiente o excesiva, la adición de aglutinante insuficiente, una velocidad excesiva; la

adherencia o “picking” por antiadherente insuficiente, humedad excesiva, punzones mal pulidos; poca dureza por una presión o aglutinante insuficiente; dosificación inexacta; disgregación lenta por una presión excesiva o disgregante insuficiente. (Villar, 2017, p. 11).

Control de peso y de resistencia a la fractura.

La dosificación de un comprimido está mediada por la homogeneidad de la mezcla y por la regularidad en el peso de los comprimidos. La cantidad de polvo o granulado dosificado en cada matriz también condiciona la dureza del comprimido final. Debido a que las máquinas de comprimir pueden sufrir pequeños desajustes a lo largo del proceso de producción de un lote, se debe tener la seguridad de que el peso y la resistencia a la fractura se mantienen dentro de especificaciones durante todo el proceso de producción. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p.317).

El control estadístico de procesos se realiza mediante la elaboración de las llamadas *cartas de control*. Se trata de gráficas que miden la variación de un parámetro, como peso o dureza del comprimido durante el tiempo de fabricación. Estas cartas se efectúan analizando una pequeña muestra que se extrae a intervalos determinados, y se van registrando los valores medios y desviaciones estándar, ajustando el límite superior e inferior. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 317).

En la ilustración anterior, ilustración 13, las líneas verticales implican una parada de la línea y reajuste antes de seguir comprimiendo, donde se expone un claro ejemplo de carta de control realizada y firmada por un operario y un supervisor responsable. Dicha carta debe quedar almacenada con la documentación del lote.

Controles sobre producto terminado.

A diferencia de los controles en proceso, aquí se toma una muestra del lote partiendo de unos planes de muestreo adecuados, y se realiza sobre esto una serie de ensayos, cuyo

resultado sirve para emitir un certificado de análisis según el cual se retiene o se libera el lote. Además del aspecto y dimensiones, ya controlados también durante el proceso, se realizan los siguientes ensayos:

Uniformidad de masa. Este ensayo se realiza pesando individualmente 20 comprimidos escogidos al azar y determinando su masa media.

Uniformidad de contenido. Cuando el contenido en principio activo es muy bajo (inferior a un 2% de la masa total del comprimido o inferior a 2 mg), no es válido el ensayo de uniformidad de masa, y es necesario realizar este de uniformidad de contenido. En este ensayo se analizan individualmente 10 comprimidos y se calcula el contenido medio. Además, se especifica que este ensayo no es obligatorio para preparaciones polivitamínicas, ni de oligoelementos, o en otras circunstancias justificadas y autorizadas.

Resistencia a la fractura. Se realiza tanto a pie de máquina (usando cartas de control, como se ha descrito anteriormente) como sobre producto terminado, y debido a la importancia de este parámetro, no solo sobre la estabilidad mecánica del comprimido, sino también sobre su capacidad de disgregación y posterior disolución y liberación del principio activo que contiene. El ensayo se realiza con un aparato denominado durómetro.

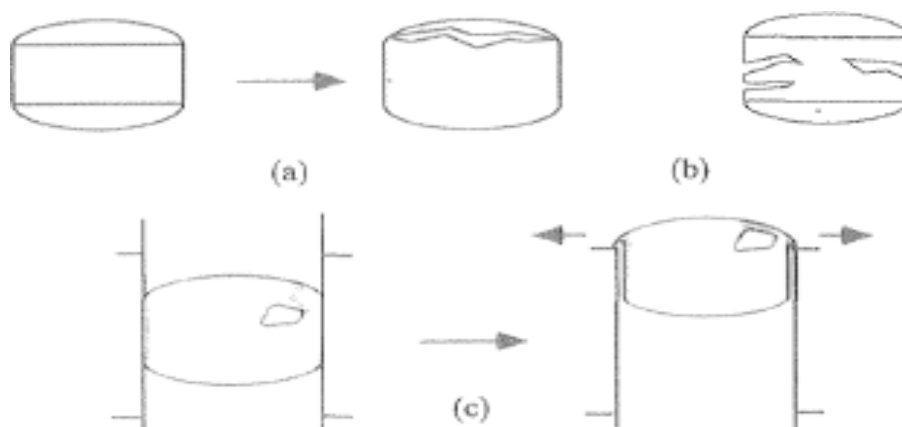
Friabilidad. Tiene como objetivo determinar la pérdida de masa de los comprimidos por abrasión en condiciones definidas. Se determina en un aparato conocido como friabilizador, equipado con un tambor de material transparente que no se electrifica, con un aspa arqueada en sentido radial para provocar el movimiento y las caídas de los comprimidos.

Disgregación. Con este ensayo se determina la capacidad de los comprimidos y cápsulas para disgregarse en un medio líquido en el tiempo indicado.

Velocidad de disolución. Este ensayo ha adquirido gran importancia, ya que se utiliza no solo como control de calidad de los comprimidos terminados, sino para estudiar la cinética de liberación del fármaco, lo cual puede servirnos para realizar una estimación de los niveles de absorción oral que se obtendrían en estudios in vivo, ya que la disolución del principio activo suele ser el factor limitante en la absorción. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, pp. 318-320).

En la ilustración 14, (a) comprimido decapado, (b) laminado y (c) formación de un decapado en la eyección por problemas de baja densidad.

Ilustración 11. Problemas de laminación o capping



Nota: Villar, 2017, p. 11.

Villar, en su investigación, argumenta que:

Las estrategias para el éxito en el diseño de sistemas de administración oral de fármacos requieren el estudio de las propiedades físicas de los excipientes. En un estudio los excipientes preparados por polimerización en suspensión, formaron matrices más adecuadas, posiblemente debido a un mejor flujo y compresibilidad de la masa cuando se compararon con polímeros liofilizados. El tiempo de compresión y el tipo y cantidad de polímero utilizado influyeron en la friabilidad, la dureza y la liberación del fármaco. Los excipientes acrílicos y metacrílicos tienden a sufrir deformación plástica. Esto condujo a la formación de comprimidos más duros y menos friables con menor porosidad, reduciendo la velocidad de liberación. Se llegó a la conclusión de que la contribución de los polímeros acrílicos en la formación de la matriz plástica era el factor limitante para la liberación del fármaco. (Villar, 2017, p. 11).

Disolutor

La disolución es un paso de suma importancia para la biodisponibilidad de los medicamentos, principalmente para los sólidos administrados por vía oral (comprimidos y cápsulas), por lo que la FDA ubica su atención en promover las investigaciones científicas para demostrar la correlación de estudios in vivo con los estudios in vitro, y para ello utilizar de manera oficial los ensayos de disolución, para inducir una biodisponibilidad y un efecto terapéutico necesario. El equipo que se emplea para realizar las pruebas de disolución de fármacos se llama *disolutor*. En este equipo se puede reproducir la velocidad de liberación y, por ende, la respectiva disolución con la que sucedería en el sitio de absorción. (Martínez y Quiroz, 2015, p. 12).

Según el capítulo 711 de la USP 37, los disolutores se definen como equipos necesarios para llevar a cabo disoluciones in vitro. Existen distintos tipos de disolutores, pero en general, todos cuentan con seis vasos de vidrio que se ingresan parcialmente en un baño de agua, en un controlador digital computarizado; por medio de este se puede ajustar la velocidad de rotación y la temperatura que debe tener el baño. Este baño de agua posee una resistencia central y una bomba de circulación, lo cual asegura que el fluido del agua se mantenga en movimiento constante y suave, y que siempre se encuentre en comunicación con el control digital, y a través de la termocupla se inspecciona la uniformidad de la temperatura del baño. Además, cuenta con un motor y un eje propulsor metálico. (Martínez y Quiroz, 2015, p. 12).

La calificación del disolutor no es un único proceso continuo sino el resultado de varias actividades diferenciadas. Para una mejor comprensión podemos agrupar estas actividades en cuatro fases: calificación de diseño (DQ, por sus siglas en inglés), calificación de la instalación (IQ, por sus siglas en inglés), calificación operativa (OQ, por sus siglas en inglés) y calificación de desempeño (PQ, por sus siglas en inglés). (Martínez y Quiroz, 2015, pp. 12 - 13)

La calificación del diseño (DQ) es la recopilación documentada de actividades que definen las especificaciones funcionales y operativas del instrumento, y los criterios para la selección del proveedor, basándose en el uso previo del instrumento. La calificación del diseño puede ser realizada no sólo por el que desarrolla o fabrica el instrumento, sino también por el usuario. Generalmente el fabricante es el responsable del diseño robusto y de mantener la información que describe como está fabricado, sin embargo, el usuario debe asegurar que los instrumentos disponibles comercialmente son adecuados para el uso al que están destinados y que posee un sistema de calidad que garantiza confianza. (Martínez y Quiroz, 2015, p. 13)

La calificación de la instalación (IQ) es la documentación de actividades necesarias para establecer que un instrumento se entrega como fue diseñado y especificado y está instalado correctamente en el entorno seleccionado, y que este es adecuado para el equipo. Esta calibración se aplica a todos los equipos, ya sean de primera o segunda mano o cualquier equipo que no haya sido calificado anteriormente. Las actividades y la documentación asociadas normalmente con la IQ son: descripción, entrega del instrumento, servicios/instalaciones/entorno, montaje e instalación, red y almacenamiento de datos y verificación de la instalación. (Martínez y Quiroz, 2015, p. 14)

La calificación operativa (OQ) es la recopilación documentada de las actividades necesarias para demostrar que un instrumento funcionará de acuerdo con su especificación operativa en el entorno seleccionado. Las actividades de prueba pueden constar de los parámetros: parámetros fijos, almacenamiento de datos, copia de seguridad y archivos seguros y, pruebas de las funciones del instrumento. Los parámetros fijos miden los parámetros invariables del instrumento como lo son longitud, altura, peso, entradas de voltaje, presiones y cargas. (Martínez y Quiroz, 2015, p. 14)

La información proporcionada por el fabricante es útil para identificar las especificaciones de estos parámetros y para el diseño de pruebas que permitan evaluar los parámetros definidos. Los representantes calificados deben efectuar estas pruebas para verificar que el instrumento cumple con las especificaciones del fabricante o del usuario en

el entorno de este último. La cantidad de pruebas OQ que tiene que pasar un instrumento depende de sus aplicaciones previstas, están diseñadas para verificar que el instrumento funciona de acuerdo con las especificaciones en el entorno del usuario y puede no ser necesario repetirlas a intervalos regulares. (Martínez y Quiroz, 2015, p. 14)

La calificación de desempeño (PQ) es la colección documentada de las actividades necesarias para demostrar que un instrumento se desempeña uniformemente de acuerdo con las especificaciones definidas por el usuario y es apropiado para el uso previsto después de haber efectuado las pruebas IQ y OQ, la calificación del desempeño demuestra la continua aptitud del instrumento para su uso previsto. Esta fase puede incluir los siguientes parámetros: controles de desempeño, mantenimiento preventivo y reparaciones y, prácticas de operación, calibración, mantenimiento y control de cambios.

Tipos de disolutores

El capítulo 711 de la USP 37, indica que existen distintos tipos de disolutores; el uso de cada uno radica en la forma farmacéutica a la cual se le deben realizar las pruebas de disolución. A continuación, se explicará cada uno de ellos:

Aparato 1 (Aparato con Canastilla).

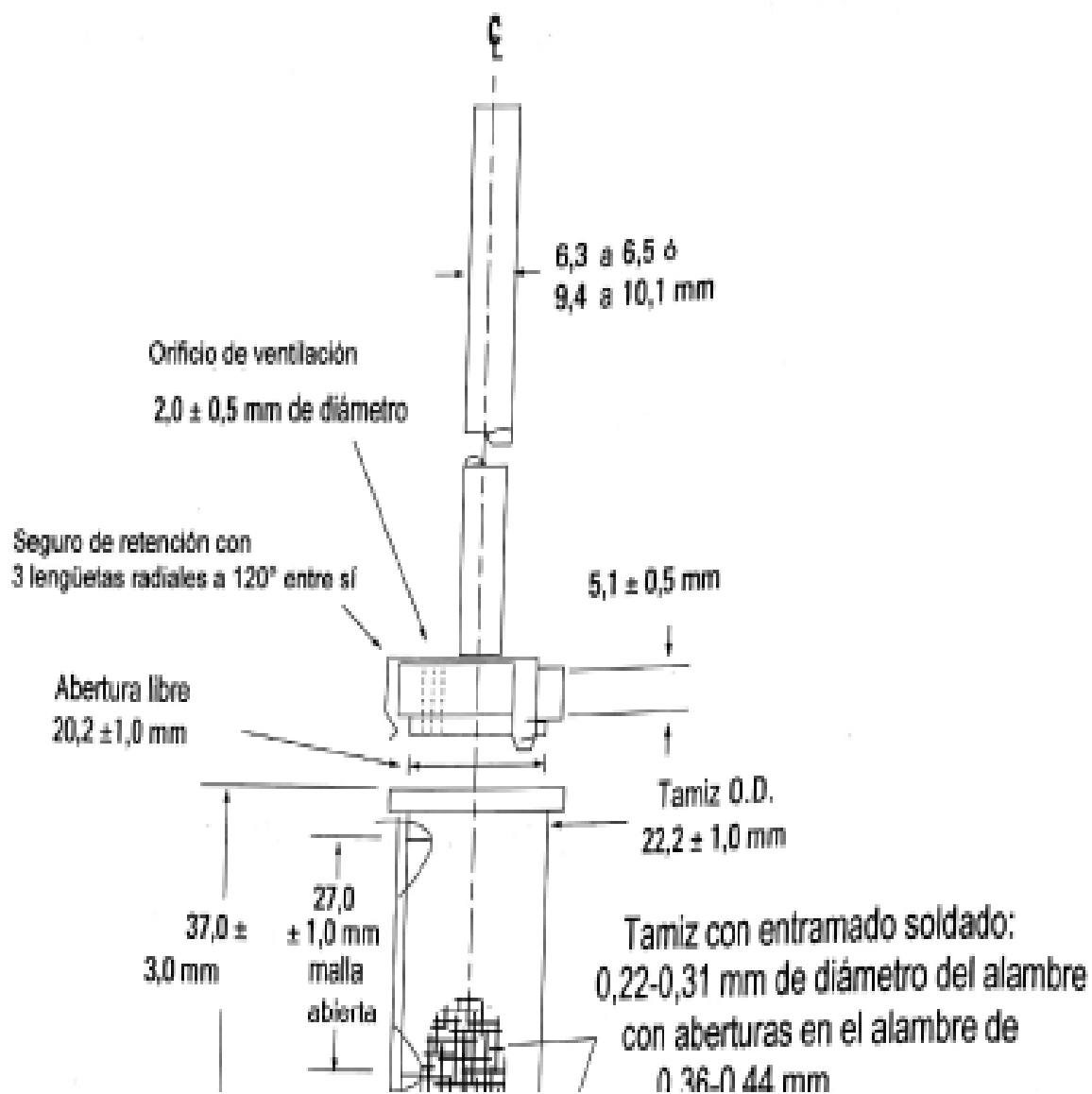
Consta de un vaso de vidrio o cualquier material inerte y transparente, un motor, un eje propulsor metálico y una canastilla cilíndrica. El vaso debe estar sumergido parcialmente en un baño de agua de la dimensión correcta o que reciba el calor de manera adecuada. Durante todo el tiempo que transcurra la prueba el baño de agua o el dispositivo de calentamiento, se debe mantener la temperatura en el interior del vaso a $37\pm 0,5^{\circ}$, y garantizar que el fluido se mantenga en movimiento suave y constante. (USP 40, 2017, p. 633).

Ninguna parte de su equipo ni del entorno en el que se encuentre ubicado, debe aumentar significativamente el movimiento, agitación o vibración producidos sobre el

elemento de agitación que gira con suavidad, ya que de este modo se verá afectada la veracidad de los datos. Es preferible utilizar aparatos que permitan observar la muestra y el elemento de agitación durante la prueba. El vaso es cilíndrico y de fondo semiesférico. Las paredes del vaso cilíndrico tienen un reborde en el extremo superior; se puede utilizar una tapa para minimizar la evaporación si fuera necesario. (USP 40, 2017, p. 633).

Se debe colocar el eje propulsor de manera que su eje central guarde una distancia de máximo 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso, y gire suavemente sin ninguna fluctuación significativa que pueda alterar los resultados. Se debe contar con un dispositivo para regular, seleccionar y mantener la velocidad de rotación del eje propulsor a la velocidad especificada. Acerca de los componentes del eje y la canastilla del instrumento de agitación, lo más recomendable es que sean de acero inoxidable tipo 316 o de cualquier otro material que sea inerte, según las especificaciones de la ilustración 15, la unidad de dosificación se coloca en una canastilla seca al comienzo de cada prueba. La distancia entre el fondo interno del vaso y el fondo de la canastilla se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba. (USP 40, 2017, p. 633).

Ilustración 12. Aparato 1 (Aparato con Canastilla)



Nota: USP, 2017, p. 634.

Aparato 2 (Aparato con Paleta).

Es muy similar al Aparato 1; la diferencia es que este utiliza una paleta compuesta por un aspa y un eje como elemento de agitación. Se debe ubicar el eje propulsor de tal manera que su eje central guarde una distancia máxima de 2mm con respecto a cualquier punto del eje vertical del vaso, y este rote suavemente sin que ocasione fluctuaciones significativas que pudieran alterar los resultados. La línea vertical central del aspa debe estar alineada con el eje propulsor, de tal forma que el extremo inferior del aspa se encuentre nivelado con el extremo inferior del eje propulsor. La distancia entre el fondo interno del vaso y el borde inferior del aspa se mantiene a 25 ± 2 mm durante la prueba. La paleta cumple con las especificaciones que se encuentran en la ilustración 16. (USP 40, 2017, p. 634).

El aspa y eje deben ser rígidos, ya sean metálicos o de otro material inerte adecuado que forman una sola unidad. En algunos casos, se puede usar un instrumento desmontable indicado de dos partes, siempre que las partes permanezcan firmemente ajustadas durante toda la prueba. El eje y el aspa de la paleta pueden estar recubiertos con un material inerte adecuado. Se debe dejar que la unidad de dosificación se hunda hasta el fondo del vaso antes de que comience a rotar el aspa. A las unidades de dosificación se les puede añadir una pieza suelta de menor tamaño, de algún material no reactivo; por ejemplo, un par de vueltas de alambre, para evitar que floten. La ilustración 16 demuestra un tipo de dispositivo de sumersión alternativo. (USP 40, 2017, p. 634).

Ilustración 13. Aparato 2 (Aparato con paleta)

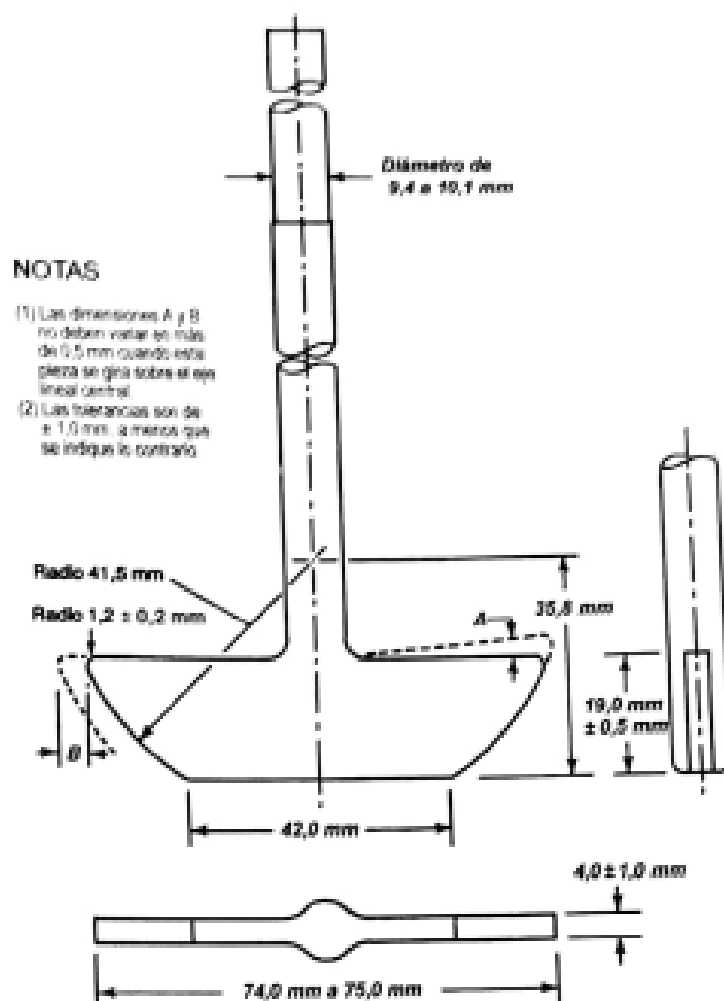
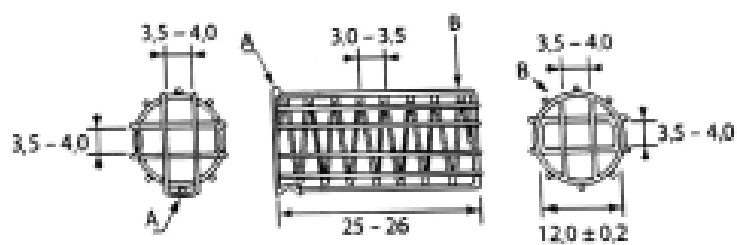


Figura 2. Elemento de agitación de paleta



A: Tapa de alambre resistente a los ácidos
 B: Soporte de alambre resistente a los ácidos

Nota: USP, 2017, p. 635

Aparato 3 (Aparato Oscilante).

El equipo se conforma de un grupo de vasos cilíndricos de vidrio con un fondo plano, un grupo de cilindros oscilantes de vidrio, los accesorios de un material inerte como el acero inoxidable 316 o de otro material adecuado, y mallas del material indicado no absorbente ni reactivo, que se colocan en la parte superior e inferior de los cilindros oscilantes. Cuenta con un motor y una transmisión que hacen oscilar los cilindros en sentido vertical dentro de los vasos y, de ser necesario, rotar los cilindros oscilantes en sentido horizontal hacia otra hilera de vasos. Estos deben estar parcialmente sumergidos en un baño de agua adecuado, de un tamaño indicado que permita mantener la temperatura a $37\pm 0.5^{\circ}$ durante la prueba. (USP 40, 2017, p. 635).

Ninguna parte del instrumento, ni el entorno en el que se encuentra ubicado pueden producir una cantidad importante de movimiento, agitación o vibración, que pueda exceder la oscilación vertical suave del cilindro oscilante. Se debe utilizar un dispositivo que permita definir la velocidad de oscilación y mantenerla a la velocidad de inmersión requerida según la monografía individual. Es preferible emplear un aparato que permita observar las muestras y cilindros oscilantes. Los vasos cuentan con una tapa de evaporación que permanece ubicado durante la prueba. Se demuestra en la ilustración 17. (USP 40, 2017, p. 635)

Ilustración 14. Aparato 3 (Aparato Oscilante)

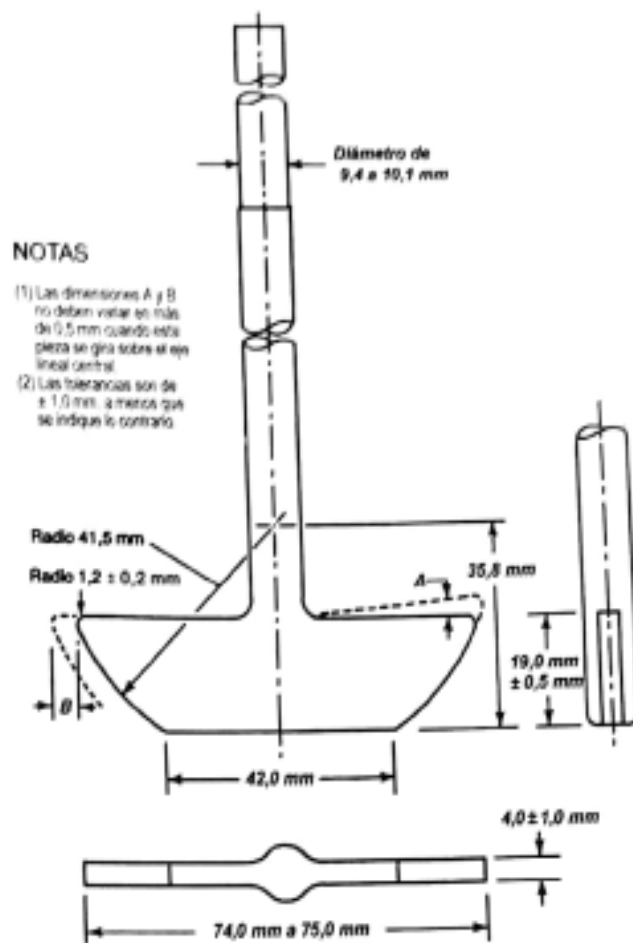
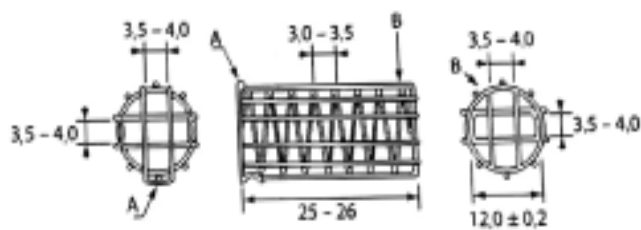


Figura 2. Elemento de agitación de paleta



A: Tapa de alambre resistente a los ácidos
B: Soporte de alambre resistente a los ácidos

Nota: USP, 2017, p. 635.

Aparato 4 (Celda de Flujo).

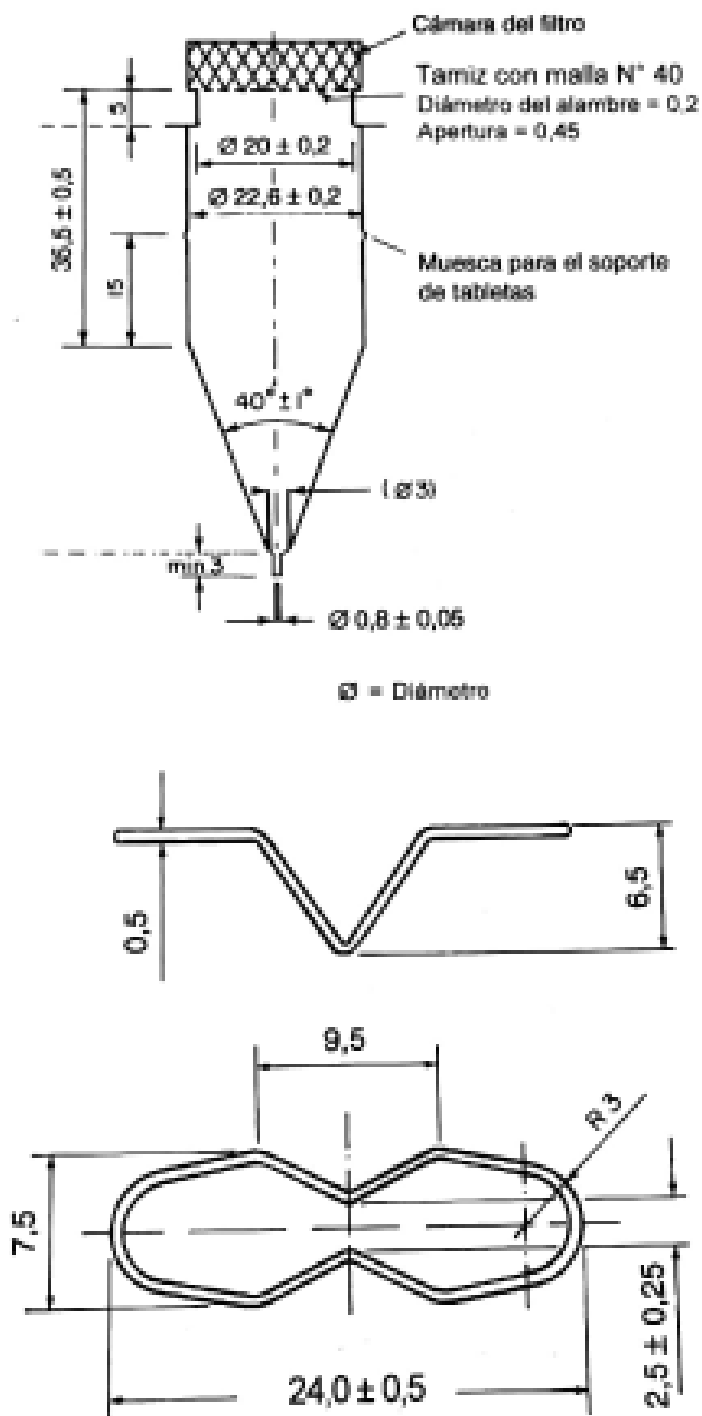
Se compone de un depósito y una bomba para el medio de disolución, una celda de flujo y un baño de agua que mantiene el medio de disolución a $37 \pm 0.5^\circ$. Se utiliza la celda del tamaño especificado en la monografía individual. La bomba desplaza el medio de disolución a través de la celda de flujo en dirección ascendente. La bomba debe suministrar un flujo constante; el perfil del flujo es sinusoidal, con una pulsación de 120 ± 10 pulsos por minuto. También se podría utilizar una bomba no pulsátil. Los procedimientos de la prueba de disolución en los que se utiliza una celda de flujo deben estar caracterizados con respecto a la velocidad y a las pulsaciones. (USP 40, 2017, p. 636).

La celda de flujo se representa en las ilustraciones 18 y 19, debe ser de un material inerte y estar montada verticalmente en un sistema de filtro, que está especificado en cada monografía individual; esta impide que se escapen partículas no disueltas de la parte superior de la celda. La base de la celda está usualmente llena de perlas de vidrio, y una de esas perlas, que posee mayor tamaño, está localizada en el ápice para proteger el tubo de la entrada de fluido. Se dispone de un porta-tabletas para colocar formas farmacéuticas especiales. La celda se sumerge en un baño de agua y se mantiene a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ$. (USP 40, 2017, p. 636).

El aparato utiliza un mecanismo de abrazadera y dos juntas tipo anillo para fijar la celda. La bomba está separada de la unidad de disolución, a fin de proteger la celda de las vibraciones que pueda originar la bomba. La bomba no se debe colocar en un nivel superior al de los recipientes de depósito. Las conexiones entre los tubos deben ser las más cortas posibles y de un material inerte adecuado; por ejemplo, teflón, que posea conexiones con terminaciones aplanadas químicamente inertes. (USP 40, 2017, p. 638).

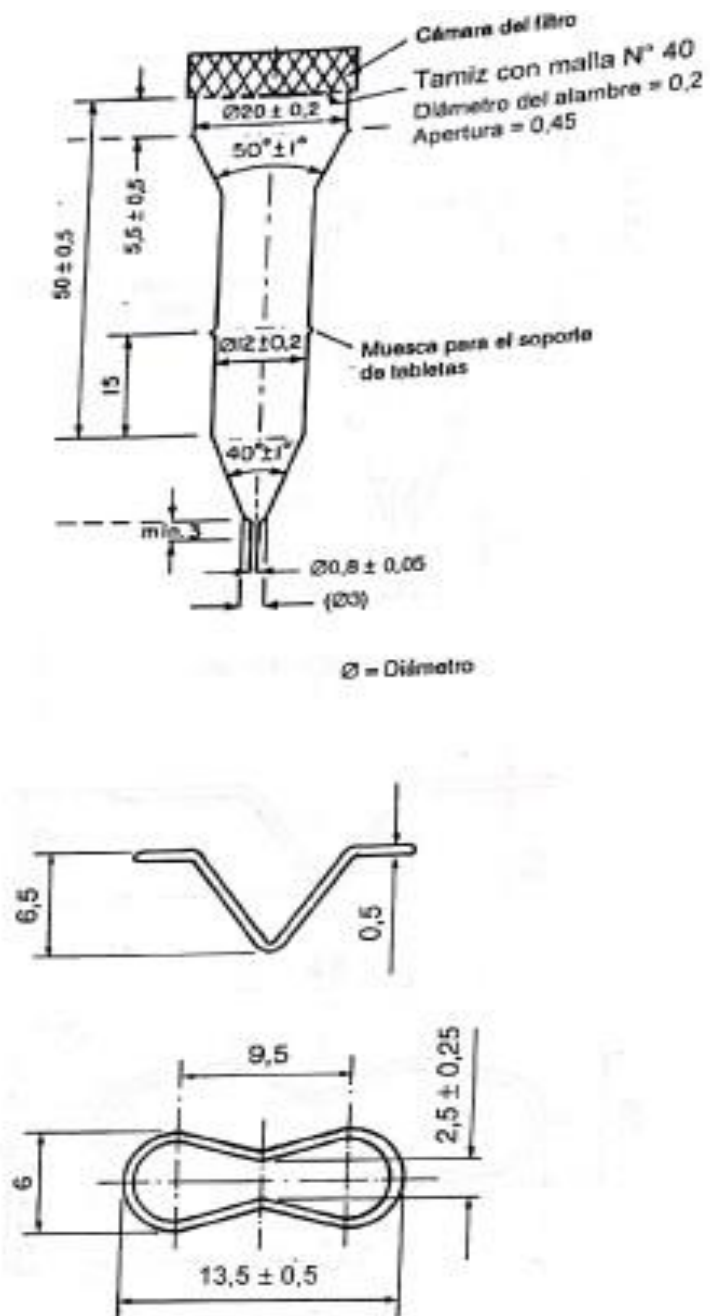
Para poder determinar la aptitud del aparato que se utilizará en la prueba de disolución, debe cumplir con las dimensiones y tolerancias indicadas anteriormente, indiferentemente del estilo del aparato. Se debe llevar un control bastante rígido durante la prueba sobre los parámetros cruciales, que incluyen: el volumen, la temperatura del medio de disolución, la velocidad de rotación (Aparatos 1 y 2), la velocidad de inmersión (Aparato 3) y la velocidad del flujo del medio (Aparato 4). (USP 40, 2017, p. 638).

Ilustración 15. Aparato 4 (Celda de flujo)



Nota: USP, 2017, p. 636.

Ilustración 16. Aparato 4 (Celda de flujo)



Nota: USP, 2017, p. 637

Las pruebas de aptitud de los aparatos se deben realizar con un patrón de rendimiento, como los calibradores, por lo menos dos veces al año y posteriores a cualquier cambio o movimiento de magnitud en el equipo; es posible que un cambio de cesta a paleta o viceversa requiera un recalibrado. La metodología de disolución y los equipos deben incluir las indicaciones de operación relacionadas con el medicamento. La validación de los pasos determinativos en el proceso de la prueba de disolución deberá cumplir con las normas establecidas para la metodología analítica. (FDA, 2018, párr. 40).

Condiciones para las pruebas de disolución

Las formas de dosificación sólida tienen como requisito, según las guías como la USP y la BP, los perfiles de disolución, debido a que esta prueba indica el tiempo en cual se absorberá el medicamento a nivel sistémico. Las condiciones para la prueba de disolución consisten en el medio de disolución y la agitación. Es importante destacar que, para realizar la prueba de disolución a cualquier medicamento, en su monografía individual se indican las condiciones para realizar este ensayo. Pero, muy comúnmente las condiciones se basan en lo siguiente:

Medio de disolución.

Lo más recomendable es que las pruebas de disolución se realicen bajo condiciones fisiológicas. Esto ayuda a la interpretación de los datos en relación con el rendimiento in vivo del medicamento. No es necesario realizar una adherencia estricta al medio gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones del medio deben basarse en las características fisicoquímicas del medicamento y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración por vía oral. (FDA, 2018, párr. 39).

Por lo general, el volumen del medio de disolución es de 500, 900, 1000mL. Se debe utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1.2 a 6.8 (la misma concentración iónica de los tampones de la USP). Para simular el fluido intestinal (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6.8. Se deberá justificar un pH más alto caso por caso y, por lo general, el pH no deberá excederse de 8.0. Para simular un fluido gástrico (SGF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1.2 sin enzimas. (FDA, 2018, párr. 39).

En el caso que la forma farmacéutica sea de cápsulas blandas, fabricadas con gelatina, se denota la posible necesidad de enzimas para disolver los compuestos que forman la cápsula y permitir la disolución del medicamento. No se recomienda el uso de agua como medio de disolución, ya que las condiciones de prueba, como pH y tensión superficial, pueden variar según la fuente de agua, y pueden cambiar durante la prueba de disolución, por la influencia de los principios activos y los excipientes. En medicamentos insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda utilizar el lauril sulfato sódico como surfactante. Se debe justificar la necesidad y la cantidad del surfactante (FDA, 2018, párr. 39).

Al utilizar el Aparato 1 o el Aparato 2 se pueden realizar pruebas de disolución bajo condiciones de medios múltiples; es decir, se puede realizar la prueba de disolución a un pH inicial de 1.5 y, tras el intervalo apropiado, se puede agregar una cantidad pequeña de tampón, aumentando a un pH de 6.8. De igual manera, el Aparato 3 permite el cambio fácil del medio, y el Aparato 4 se puede adaptar para tener un cambio en medio de disolución durante el curso de la disolución. Algunos medicamentos son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitan desaireación. Generalmente las cápsulas tienden a flotar en el medio del Aparato 1, por lo que se recomienda usar una hélice de alambre, aprobada por la USP, alrededor de la cápsula. (FDA, 2018, párr. 40).

Agitación.

Normalmente se deben mantener las condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución, para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con poco rendimiento in vivo. Con el Aparato 2, la agitación común es de 50-100rpm; con el Aparato 1 es de 50-75rpm. (FDA, 2018, párr. 41).

Validación.

La validación de los aparatos y la metodología de disolución deberán incluir: (1) la prueba de aptitud del sistema; (2) desaireación, si es necesaria para el medicamento; (3) validación de los procesos manuales y automatizados, y (4) la validación de un paso determinativo, lo que quiere decir: los métodos analíticos empleados en el análisis cuantitativo de las muestras de disolución). Debe incluir todos los pasos y procedimientos apropiados de la validación de los métodos analíticos. (FDA, 2018, párr. 42).

Perfiles de disolución

Es una prueba fisicoquímica de control de calidad. Es la determinación experimental de la velocidad o cantidad con la que el principio activo se disuelve en todo un intervalo de tiempo, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica, específicamente sólidas. Es un indicador de la biodisponibilidad. Correlación entre parámetros in vitro con resultados de biodisponibilidad. (Camilo y Garzón, 2017, p. 2).

La absorción de un medicamento, que presenta una forma de dosificación sólida tras su administración por vía oral, depende de la liberación del principio activo del medicamento, de la disolución o solubilización del fármaco bajo las condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Consecuente a la importancia de estos dos pasos, la disolución in vitro se torna de gran relevancia para la predicción del rendimiento in vivo. Bajo esta consideración se utilizan las pruebas de disolución in vitro para formas sólidas, como comprimidos y cápsulas. (FDA, 2018, párr. 2).

Estas pruebas se realizan con el fin de poder evaluar la calidad de un medicamento lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones, y asegurar la calidad y el rendimiento del producto después de ciertos cambios, que podrían ser variaciones en la formulación, el proceso de fabricación, la planta de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación. Para esto es de suma importancia considerar toda la información actual sobre la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un fármaco, al definir las especificaciones de las pruebas de disolución en el proceso de aprobación de un medicamento. Este conocimiento también se aplica para asegurar la equivalencia continua del producto y, de igual manera, comprobar su igualdad bajo ciertos cambios de escala y posteriores a la aprobación. (FDA, 2018, párr. 3).

En ciertos casos la aprobación de los fármacos por la FDA de acuerdo al ensayo de disolución in vitro es una condición suficiente para aceptar su comercialización. Para algunos fármacos solo es necesario demostrar su biodisponibilidad si no logran una adecuada disolución cuando se comparan con el estándar de prueba. Los perfiles de disolución pueden además ser utilizados para establecer los requerimientos y las especificaciones in vitro de los productos genéricos. (Camilo y Garzón, 2017, p. 2).

Importancia de la prueba de disolución.

La prueba de disolución ayuda a controlar parámetros de manufactura, como lo son la presión de compresión, densidad de la capa, solvente residual y el nivel de humedad. Es

una herramienta de aseguramiento de calidad al evaluar los lotes de una producción; también es de gran importancia durante las primeras etapas del desarrollo y formulación del producto, con el fin de seleccionar la combinación más deseable para desarrollar. Es aplicada significativamente para comprobar la estabilidad del producto, requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas. (Camilo y Garzón, 2017, p. 3).

Prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro (disolución intrínseca), como el que está conteniendo en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado y bajo condiciones experimentales controladas. (Moyano, 2012, p. 39)

Permite interpretar posibles riesgos in vivo, que se puedan generar debido a cambios en el lugar de fabricación, cambios en la formulación o en el proceso de fabricación y nuevas potencias. Les permite, a las entidades regulatorias, tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación o en los procesos de fabricación. Es de gran importancia, ya que gracias a esta prueba se puede comprobar que el medicamento no pierda calidad durante la vida de almacenamiento. En los productos de liberación retardada. este ensayo permite evidenciar la liberación lenta y controlada del principio activo. (Camilo y Garzón, 2017, p. 3).

La prueba de disolución es de gran importancia en los estudios de bioequivalencia ya que, al comparar los resultados del medicamento original contra el medicamento genérico, permitirá evaluar la concentración de principio activo, los cambios en el proceso de fabricación, los cambios en la formulación y los cambios en la producción y empaque. (Camilo y Garzón, 2017, p. 3).

Las solicitudes de fármacos nuevos (NDA) presentadas a la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) contienen datos de biodisponibilidad y datos de disolución in vitro que, junto con los datos de química, fabricación y controles (CMC), caracterizan la calidad y el rendimiento del producto medicinal. (FDA, 2018, párr. 4).

Usualmente, los datos de disolución in vitro se obtienen de distintas tandas que han sido usadas en estudios clínicos y de biodisponibilidad, y de otros estudios humanos realizados durante el desarrollo del producto. Se necesitan datos de bioequivalencia aceptables y comparables con los datos de disolución in vitro y CMC para la aprobación de fármacos nuevos. Para los medicamentos de origen genérico deberán plantearse con base en un perfil de disolución. Para medicamentos nuevos y genéricos. las especificaciones de disolución deberán basarse en tandas aceptables clínicas, de biodisponibilidad y bioequivalencia. (FDA, 2018, párr. 5).

Si en la monografía individual no se especifica algo distinto, las formas farmacéuticas de liberación inmediata deben cumplir con los requisitos, si las cantidades de principio activo disueltas a partir de su unidad de dosificación evaluadas se ajustan a la tabla de aceptación 1. Si los resultados obtenidos no se ajustan con S_1 o S_2 , se debe continuar hasta cumplir las tres etapas de la prueba. (USP, 2017, p. 641).

Q es la cantidad de principio activo disuelto; debe estar especificado en la monografía individual, y debe expresarse como un porcentaje del contenido declarado de la unidad de dosificación. Los valores 5%, 15%, 25% que se describen en la tabla de aceptación 1, deben estar expresados en unidades equivalentes a Q , ya que son los porcentajes del contenido declarado de la unidad de dosificación. (USP, 2017, p. 641).

Tabla 8. Tabla de Aceptación 1

Etapas	Número de unidades analizadas	Criterios de aceptación
S_1	6	Ninguna unidad es menor que $Q+5\%$
S_2	6	El promedio de 12 unidades ($S_1 + S_2$) es $\geq Q$, y ninguna unidad es $< Q-15\%$
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1+S_2+S_3$) es $\geq Q$, no más de 2 unidades son $< Q -15\%$, y ninguna unidad es $< Q - 25\%$

Nota: USP, 2017, p. 642.

Si en la monografía individual se especifica algo diferente, la muestra combinada para formas farmacéuticas de liberación inmediata debe cumplir con los requisitos, si las cantidades de principio activo disuelto a partir de la muestra combinada se ajustan a la tabla de aceptación 2, para una muestra combinada. Si los resultados obtenidos no se ajustan con S_1 o S_2 , se debe continuar hasta cumplir las tres etapas de la prueba. Q es la cantidad de principio activo disuelto, debe estar especificado en la monografía individual, y debe expresarse como un porcentaje del contenido declarado de la muestra combinada (USP, 2017, p. 642).

Tabla 9. Tabla de aceptación 2, para una muestra combinada

Etapas	Número de unidades analizadas	Criterios de aceptación
S_1	6	La cantidad disuelta promedio no es menor que $Q + 10\%$
S_2	6	La cantidad disuelta promedio ($S_1 + S_2$) es $\geq Q + 5\%$
S_3	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es $\geq Q$.

Nota: USP, 2017, p. 643.

Si en la monografía individual se especifica algo diferente, las formas farmacéuticas de liberación prolongada deben cumplir con los requisitos, si las cantidades de principio activo disuelto a partir de la muestra combinada se ajustan a la tabla de aceptación 3. Si los resultados obtenidos no se ajustan con L_1 o L_2 , se debe continuar hasta cumplir las tres etapas de la prueba. Los límites de la cantidad de ingrediente activo disuelto se expresan como porcentajes del contenido declarado. Q es la cantidad disuelta en cada intervalo fraccional de dosificación especificado. Si en la monografía individual se especifica más de un intervalo, los criterios de aceptación se aplican por separado a cada intervalo (USP, 2017, p. 642).

Tabla 10. Tabla de aceptación 3

Nivel	Número de unidades analizadas	Criterios
L ₁	6	Ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y, en el momento final de la prueba, ningún valor individual es menor que la cantidad especificada.
L ₂	6	El valor promedio de las 12 unidades (L ₁ +L ₂) se encuentra dentro de cada intervalo especificado, y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; ningún valor representa > del 10% del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados y ningún valor representa > del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.
L ₃	12	El promedio de 24 unidades (L ₁ +L ₂ +L ₃) se encuentra dentro de los intervalos especificados y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; no más de 2 de las 24 unidades presentan más del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba, y ninguna de las unidades presenta > del 20% del contenido declarado fuera de cada uno de los intervalos especificados ni presenta > del 20% del contenido declarado por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.

Nota: USP, 2017, p. 644.

En las formas farmacéuticas de liberación retardada se analizan las dos etapas: la etapa ácida y la etapa amortiguadora. En la etapa ácida, si en la monografía individual se especifica algo diferente, se debe cumplir con los requisitos, basados en el porcentaje de contenido declarado de principio activo disuelto a partir de las unidades analizadas, que es estipulan en la tabla de aceptación 4. Si los resultados obtenidos no se ajustan con A₁ o A₂, se debe continuar hasta cumplir las tres etapas de la prueba. (USP, 2017, p. 642).

Tabla 11. Tabla de aceptación 4

Etapa	Número de unidades analizadas	Criterios
A ₁	6	Ningún valor individual de la cantidad disuelta excede el 10%.
A ₂	6	El promedio de la cantidad disuelta de las 12 unidades (A ₁ +A ₂) no es más del 10%, y ninguna unidad individual se disuelve > del 25%.
A ₃	12	El promedio de la cantidad disuelta de las 24 unidades (S ₁ +S ₂ +S ₃) no es más del 10%, y ninguna unidad individual se disuelve > del 25%.

Nota: USP, 2017, p. 644.

En la etapa amortiguadora, si en la monografía individual se especifica algo diferente, se debe cumplir con los requisitos, basadas en el porcentaje de contenido declarado de principio activo disuelto a partir de las unidades analizadas, que es estipulan en la tabla de aceptación 5. Si los resultados obtenidos no se ajustan con A₁ o A₂, se debe continuar hasta cumplir las tres etapas de la prueba.

El valor de Q en la tabla de aceptación 5 es el 75% disuelto, a menos que la monografía individual indique lo contrario. La cantidad Q representa la cantidad total del principio activo disuelto en la etapa ácida y la etapa amortiguadora; se debe expresar como un porcentaje del contenido declarado. Los valores 5%, 15%, 25% que se describen en la

tabla de aceptación 5, deben estar expresados en unidades equivalentes a Q , ya que son los porcentajes del contenido declarado de la unidad de dosificación. (USP, 2017, p. 643).

Tabla 12. Tabla de aceptación 5

Etapa	Número de unidades analizadas	Criterios
B ₁	6	Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$.
B ₂	6	El promedio de las 12 unidades ($B_1 + B_2$) es $\geq Q$ y ninguna unidad es $< Q - 15\%$.
B ₃	12	El promedio de 24 unidades ($S_1 + S_2 + S_3$) es $\geq Q$, no más de 2 unidades son $< Q - 15\%$, y ninguna unidad es $< Q - 25\%$.

Nota: USP, 2017, p. 645.

Las especificaciones de disolución in vitro se establecen para asegurar la constancia de lote en lote, y para indicar posibles problemas con la biodisponibilidad in vivo. Para los nuevos medicamentos, las especificaciones de disolución deberán basarse en pruebas clínicas, de biodisponibilidad fundamental y bioequivalencia aceptables. Para los medicamentos nuevos y medicamentos genéricos, las especificaciones de disolución deberán basarse en el rendimiento de las pruebas de bioequivalencia aceptables del fármaco. Las especificaciones de disolución de los medicamentos nuevos deberán basarse en los resultados obtenidos durante el proceso de fabricación del fármaco y el rendimiento in vitro de los lotes testados. (FDA, 2018, párr. 11).

En el caso de un medicamento genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia o innovador. Se deben aprobar las especificaciones probando el rendimiento de disolución del medicamento genérico de un estudio de bioequivalencia aceptable. Si la disolución del medicamento genérico es sustancialmente distinta en comparación con la del fármaco de referencia o innovador y los datos in vivo siguen siendo aceptables, se puede establecer una especificación de disolución

distinta para el medicamento genérico. Una vez que se establece una especificación de disolución, el medicamento deberá cumplir con esa especificación a lo largo de su vida. (FDA, 2018, párr. 11).

Las bases para establecer las especificaciones de disolución para los medicamentos genéricos corresponden a tres categorías, independientemente de si existe o no una prueba oficial para el medicamento genérico y la naturaleza de la prueba de disolución empleada para el fármaco de referencia. Es importante recalcar que todos los medicamentos nuevos aprobados deberán cumplir con los requisitos descritos en la prueba de disolución de la USP actual. Las tres categorías son: (FDA, 2018, párr. 16).

1. Prueba de disolución del medicamento genérico de USP disponible: en esta categoría la prueba descrita por la USP es la prueba de disolución de control de calidad. Se recomienda obtener un perfil de disolución con 12 unidades de muestra en lapsos de tiempo de 15 minutos o menos, usando el método de la USP para el producto de prueba y referencia. También se recomienda la presentación de datos de disolución adicionales cuando sea necesaria una justificación científica; por ejemplo, cuando la USP no especifica una prueba de disolución para todos los principios activos de un producto combinado o cuando la USP especifica el uso de un aparato de desintegración. (FDA, 2018, párr. 17).
2. Prueba de disolución del medicamento genérico no disponible en la USP: en este caso se utiliza el perfil de disolución, con el cual se aprobó el medicamento de referencia o innovador. Se recomienda obtener un perfil de disolución con 12 unidades de muestra, en lapsos de tiempo de 15 minutos o menos, usando el método de la USP para el producto de prueba y referencia. También se aconseja solicitar la presentación de datos de pruebas de disolución adicionales, como condición para aprobarla cuando se justifique científicamente. (FDA, 2018, párr. 18).
3. Prueba de disolución del medicamento genérico no disponible de la USP: prueba de disolución para el medicamento de referencia no disponible al público: en este caso, se recomienda realizar pruebas de disolución comparativas utilizando productos de prueba y referencia bajo una variedad de condiciones de prueba. Las

condiciones de prueba pueden incluir diversos medios de disolución (pH 1 a 6,8), la adición de un surfactante y el uso de los aparatos 1 y 2 con agitación variada. En todos los casos se deberán generar los perfiles según lo recomendado anteriormente. Las especificaciones de disolución se establecen con base en los datos de bioequivalencia y otros datos disponibles. (FDA, 2018, párr. 19).

Para los casos especiales, se pueden aplicar dos pruebas de disolución diferentes. Una de ellas es la prueba de disolución de dos puntos: esta se aplica en medicamentos poco solubles en agua, donde se recomiendan pruebas de disolución en más de un punto temporal para el control de calidad rutinario, con el fin de asegurar el rendimiento del producto in vivo. Como alternativa, se utiliza un perfil de disolución para fines de control de calidad. (FDA, 2018, párr. 20).

La otra sería la prueba de disolución en dos etapas: se utiliza para reflejar mayor precisión en las condiciones fisiológicas del sistema gastrointestinal; se utilizan pruebas de disolución de dos etapas en el fluido gástrico simulado o el fluido intestinal simulado con y sin pancreatina, para evaluar la calidad del producto de lote a lote, siempre que se mantenga la bioequivalencia. Algunos ejemplos involucran cápsulas de gelatina blanda y duras, que muestran una disminución en el perfil de disolución a lo largo del tiempo, tanto en el fluido gástrico como en el fluido intestinal sin enzimas. En presencia de una enzima se observó un aumento significativo en la disolución. Es muy probable que se necesiten distintos medios de disolución para esta prueba. (FDA, 2018, párr. 21)

Comparación de perfiles de disolución.

Hasta hace poco tiempo, se han utilizado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación, como el aumento en escala, cambios en el sitio de fabricación, cambios en componentes y composición y cambios en equipos y procesos. Un producto cambiado también puede ser una

concentración menor de un producto farmacéutico previamente aprobado. (Camilo y Garzón, 2017, p. 2).

La comparación de los perfiles de disolución in vitro de formas farmacéuticas sólidas proporciona la información necesaria para discernir entre las formulaciones durante el desarrollo del medicamento, para optimizar la dosificación, para evaluar el efecto producido en la disolución por los cambios en las variables del proceso de manufactura, y pueden ser empleados como instrumento de seguimiento de la calidad para medir la uniformidad de lote a lote. (Camilo y Garzón, 2017, p. 2).

Estudios de estabilidad

Los estudios de estabilidad son de gran relevancia, ya que con ellos se puede predecir la vida útil de un medicamento, y asegurar la adecuada biodisponibilidad de manera in vitro. Existen distintos mecanismos por los que un medicamento puede degradarse, y por el momento se dará énfasis en la degradación física, ya que es la que influye en el proceso de disolución.

Conceptos generales: estabilidad química y estabilidad física.

La composición de los fármacos se puede alterar por los mecanismos de degradación en solución y en formas sólidas, algunos factores que pueden influir en la degradación de estos mecanismos y la velocidad con la que sucede este proceso, debido a la cinética de las reacciones implicadas. Predecir la vida útil de un medicamento es vital, y normalmente se supone que corresponde al tiempo durante el que no se produce la pérdida de más del 10% del contenido inicial del fármaco. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 246).

Las pruebas de estabilidad están reguladas por las normas ICH, cuyo objetivo es asegurar que el producto farmacéutico conserve su calidad, seguridad y eficacia. La estabilidad es la capacidad de mantener la forma de dosificación, dentro de los parámetros especificados, durante todo el período de almacenamiento y uso, de las propiedades y características que poseía en el momento de fabricación. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 246).

La Farmacopea de Estados Unidos establece las definiciones de cinco tipos generales de estabilidad:

Química. Cada ingrediente activo mantiene su integridad química y la potencia establecida en el etiquetado, dentro de los límites especificados. La estabilidad química de los excipientes también debe garantizarse.

Física. Se deben mantener las propiedades físicas, incluyendo la apariencia, el sabor, la uniformidad, la disolución y la suspensión.

Terapéutica. El efecto terapéutico debe permanecer inalterado.

Toxicológica. No debe existir aumento de la toxicidad.

Microbiológica. La esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano se debe mantener de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos que estén presentes deben mantener su efectividad dentro de los límites especificados. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 246).

Normativas ICH para la armonización de estudios de estabilidad.

El Consejo Internacional para la Armonización de los Requisitos Técnicos para Productos Farmacéuticos para Uso Humano (ICH) es único en reunir a las autoridades reguladoras y la industria farmacéutica para discutir los aspectos científicos y técnicos del registro de medicamentos. La misión del ICH es lograr una mayor armonización en todo el mundo para garantizar que los medicamentos seguros, efectivos y de alta calidad se desarrollen y registren de la manera más efectiva en recursos. (ICH, 2019, parr. 1)

Contar con una evaluación independiente de los medicamentos antes de que se permitiera su comercialización en el mercado se realizó en diferentes momentos en diferentes regiones. Lastimosamente, en la mayoría de los casos, la creación de estas evaluaciones se debió a tragedias, como la de la talomida en Europa. (ICH, 2019, parr. 2)

. La armonización de los requisitos reglamentarios fue iniciada por la CE, Europa, en la década de 1980, a medida que la CE, Europa avanzó hacia el desarrollo de un mercado único para los productos farmacéuticos. El éxito alcanzado en Europa demostró que la armonización era factible. Al mismo tiempo, hubo discusiones entre Europa, Japón y los Estados Unidos sobre las posibilidades de armonización. (ICH, 2019, parr. 4)

Sin embargo, fue en la Conferencia de la OMS de Autoridades Reguladoras de Medicamentos (ICDRA), en París, en 1989, que los planes específicos de acción comenzaron a materializarse. Poco después, las autoridades se acercaron a la Federación Internacional de Fabricantes y Asociaciones de Productos Farmacéuticos (IFPMA) para discutir una iniciativa conjunta de la industria reguladora sobre la armonización internacional, y se concibió la ICH. (ICH, 2019, parr. 6)

El nacimiento de la ICH tuvo lugar en una reunión en abril de 1990, organizada por la EFPIA en Bruselas. Los representantes de las agencias reguladoras y las asociaciones industriales de Europa, Japón y los Estados Unidos se reunieron, principalmente, para planificar una Conferencia Internacional, pero la reunión también discutió las implicaciones más amplias y los términos de referencia de ICH. (ICH, 2019, parr. 7)

En la primera reunión del Comité Directivo de ICH de ICH, se acordaron los Términos de Referencia y se decidió que los Temas seleccionados para la armonización se dividirían en Seguridad, Calidad y Eficacia para reflejar los tres criterios que son la base para aprobar y autorizar nuevos medicamentos. (ICH, 2019, parr. 8)

La asociación resultante de ICH establece una Asamblea como el órgano rector general con el objetivo de centrar el trabajo de armonización de la reglamentación farmacéutica

global en un lugar que permita a las autoridades reguladoras de la industria farmacéutica y, en particular, a las organizaciones industriales interesadas participar más activamente en el trabajo de armonización de la ICH. (ICH, 2019, parr. 8)

Los requerimientos para que los estudios de estabilidad garanticen la validez bajo ciertas condiciones de almacenamiento de nuevos productos y medicamentos se reúnen en las normas ICH Q1, categorizadas de la siguiente manera:

ICH Q1A Pruebas de estabilidad para nuevas sustancias y productos farmacéuticos. Están específicos los protocolos de pruebas de estabilidad incluyen temperatura y porcentaje de humedad para cada una de las zonas climáticas para reducir al máximo las diferentes condiciones de almacenamiento. (Torres & Gil, 2005, p. 117)

ICH Q1B Pruebas de estabilidad: pruebas de fotosensibilidad para nuevas sustancias y productos farmacéuticos. Proporciona un protocolo de pruebas básicas para evaluar la sensibilidad a la luz y la estabilidad para nuevos medicamentos. (Torres & Gil, 2005, p. 117)

ICH Q1C. Pruebas de estabilidad para nuevas formas de dosificación. Se amplía la norma principal de la estabilidad de las nuevas formulaciones ya aprobadas y define cuando los datos de estabilidad reducidos pueden ser aceptados. (Torres & Gil, 2005, p. 117)

ICH Q1D Planes de muestreo reducido para la prueba de estabilidad de las nuevas sustancias y productos farmacéuticos. Describe los principios generales de las pruebas de estabilidad en un plan de muestreo reducido de corchetes (Bracketing) y de matrices (Matrixing). (Torres & Gil, 2005, p. 117)

ICH Q1E Evaluación de datos de estabilidad. Explica las posibles situaciones en las que la extrapolación de los períodos de prueba en la estabilidad natural puede ser

apropiada, proporciona ejemplos de métodos para el análisis de los datos de estabilidad. (Torres & Gil, 2005, p. 117)

ICH Q1F Estabilidad del paquete de datos para aplicaciones de registro en zonas climáticas III Y IV. Se definen las condiciones de almacenamiento en las zonas climáticas III y IV de las respectivas regiones y la OMS. (Torres & Gil, 2005, p. 117)

Estabilidad de la sustancia activa.

Los estudios de estabilidad deben agrupar las características químicas, físicas y microbiológicas del principio activo. Para la prueba de las normas de estabilidad ICH se recomienda realizar ensayos acelerados y ensayos en condiciones normales, cuyos aspectos más importantes se mencionan en seguida:

Las condiciones de almacenamiento recomendadas son las siguientes:

Pruebas aceleradas. Sus condiciones serán de $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\%$ durante un período mínimo de 6 meses. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, pp. 254-255).

Pruebas a largo plazo. Sus condiciones serán de $40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/75\% \text{ HR} \pm 5\%$ durante un período mínimo de un año. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, pp. 254-255).

Para estos estudios se debe contar con tres lotes producidos a escala piloto que imiten la producción final, que es a gran escala. Estos lotes piloto van a representar 1/10 de la producción final, y el material de empaque utilizado en los ensayos de estabilidad debe ser exactamente igual al que se utilizará en el momento del almacenamiento y la distribución. La prueba acelerada se debe realizar durante 6 meses a una temperatura de $15\text{ }^{\circ}\text{C}$ por encima de la temperatura utilizada en pruebas a largo plazo. Cuando se detecten cambios significativos en las pruebas aceleradas, se pueden realizar pruebas en condiciones intermedias, tales como $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\%$.

Las pruebas a largo plazo deben continuar más allá de 12 meses, lo que permite el estudio de las características de estabilidad de la sustancia activa. Tres lotes se pondrán a prueba en 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses. Los estudios de estabilidad a largo plazo deben determinar el tiempo durante el cual la curva de degradación media se cruza el mínimo aceptable para un rango del 95%. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, pp. 254-255).

Al exhibir cambios importantes en las condiciones naturales o en las pruebas aceleradas, indican una no conformidad con las especificaciones establecidas; por lo tanto, no se asegura la estabilidad ni se podrá determinar su vida útil.

Estabilidad del producto terminado.

Consiste en los resultados obtenidos de las pruebas realizadas al medicamento; en el principio activo las cualidades estudiadas deben ser sensibles a padecer cambios durante el almacenamiento; estos pueden afectar a la calidad, seguridad y eficacia de los productos. El siguiente resumen menciona los aspectos más relevantes de los estudios de estabilidad, que recomiendan:

Realización de ensayos acelerados y a largo plazo, por lo menos de tres lotes de la misma formulación y la misma dosis de una producción a escala piloto para simular la producción a gran escala. El recipiente que se utilice debe ser comercializado. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 255).

Para estudiar el producto final se debe incluir también el análisis de las características físicas, organolépticas, microbiológicas y eficacia de conservantes que se consideran importantes para la caracterización de la estabilidad del producto. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 255).

Las condiciones de almacenamiento y períodos de tiempo para las pruebas de aceleración y largo plazo son similares a las consideradas para el estudio de las sustancias

activas. Sin embargo, hay consideraciones especiales para productos específicos, tales como suspensiones o emulsiones, que pueden sedimentar o formar aglomerados debido a las condiciones de almacenamiento. Los cambios significativos detectados en las pruebas de aceleración implican la realización de los ensayos intermedios de $30\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\% \text{ HR} \pm 5\%$ durante 6 meses. (Manual de Tecnología Farmacéutica, 2012, p. 255).

Correlaciones in vivo-in vitro

Las correlaciones in vivo-in vitro funcionan mejor para medicamentos poco solubles en agua, ya que en medicamentos muy solubles en agua no es posible hacer una buena correlación in vivo-in vitro. (FDA, 2018, párr. 24).

La disolución es una herramienta de suma importancia en el control de calidad, ya que ayuda a predecir el rendimiento in vivo de un medicamento, lo cual mejora significativamente si se establece una relación in vivo-in vitro. La prueba in vitro ayuda a distinguir entre los medicamentos aceptables y los que no. Son aceptables los medicamentos que demuestren su bioequivalencia en términos del rendimiento in vivo. Para lograr establecer esta correlación in vitro-in vivo debe haber por lo menos tres lotes disponibles que difieran en el rendimiento in vivo, así como in vitro. Si las tandas muestran diferencias en el rendimiento in vivo, entonces se pueden modificar las condiciones de prueba in vitro para corresponder a los datos in vivo, con el propósito de lograr una excelente correlación. (FDA, 2018, párr. 25).

En caso de que no se encuentre ninguna diferencia entre el rendimiento in vivo de los lotes y si el rendimiento in vitro es distinto, tal vez sea posible modificar las condiciones de prueba para lograr el mismo rendimiento de disolución que las tandas estudiadas in vivo. Frecuentemente se encuentra que la prueba de disolución in vitro es más sensible y discriminatoria que la prueba in vivo. La seguridad cualitativa es un método de disolución más discriminatorio, porque la prueba indica los posibles cambios en la calidad del producto antes de que sea afectado el rendimiento in vivo. (FDA, 2018, párr. 25).

Validación y verificación de las especificaciones

Debe haber confirmación con los estudios in vivo para la validación de un sistema in vitro. Se debe utilizar siempre la misma formulación, y se deben preparar dos lotes con perfiles in vitro distintos. Posteriormente se deben probar estos medicamentos in vivo. Si los dos medicamentos muestran características in vivo distintas, entonces se valida el sistema. Por el contrario, si no hay diferencias en el rendimiento in vivo, se puede interpretar que los resultados obtenidos verifican los límites de especificación previamente expuestos. Por ende, se debe confirmar la validación o verificación de las especificaciones de disolución. (FDA, 2018, párr. 26).

CAPÍTULO III. MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente apartado se presentará la metodología que se llevó a cabo para la elaboración de esta investigación. En este se analizarán el método que aplica en este trabajo y las fuentes de información utilizadas.

Enfoque

Se realizará por medio de un enfoque cuantitativo, el cual se define como:

Un conjunto de procesos secuencial y probatorio. Parte de una idea que va acotándose y, una vez delimitada, se derivan objetivos y preguntas de investigación, se revisa la literatura y se construye un marco o una perspectiva teórica. De las preguntas se establecen hipótesis y determinan variables; se traza un plan para probarlas (diseño); se miden las variables en un determinado contexto; se analizan las mediciones obtenidas utilizando métodos estadísticos, y se extrae una serie de conclusiones respecto de la o las hipótesis. (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, pp. 4-5).

A partir de la falta de un instructivo por parte de la entidad educativa, para dar un uso correcto y seguro por parte del estudiante al equipo de laboratorio, se desarrollará una guía donde se indique el uso correcto y seguro que se le deba dar al disolutor.

Método

El método de esta investigación será preexperimental, el cual se basa en:

Administrar un estímulo o tratamiento a un grupo y después aplicar una medición de una o más variables para observar cuál es el nivel del grupo en estas. Este diseño no cumple con los requisitos de un experimento “puro”. No hay manipulación de la variable independiente (niveles) o grupos de contraste (nisiquiera el mínimo de presencia o ausencia). (Hernández, Fernández y Baptista, 2014, p. 141).

Esto es debido a que se realizará una evaluación sobre la forma correcta en el uso del disolutor con los estudiantes de Farmacia. La presente investigación se realizará en el laboratorio de Química de la Universidad Internacional de las Américas.

Variables

En esta sección se explicarán las variables a evaluar, con el fin de observar si la implementación de la guía les ayudó a los estudiantes a mejorar su técnica en el uso correcto del disolutor.

Tabla 13. Variables de la investigación

Variable	Indicador	Definición conceptual y operacional	Definición instrumental
Características del uso correcto del disolutor.	Grado de conocimiento.	Consideraciones especiales, como lo son: el baño, el tipo de instrumento, el cabezal, la recirculación del agua, el centrado de los ejes, los frascos y el ajuste de la posición horizontal del cabezal. (Disolutor Tester Manual, 2003).	Lista de cotejo.

Técnicas de uso correcto.	Grado de conocimiento.	Conjunto de procedimientos en una actividad determinada; comúnmente se adquieren por medio de su práctica. (RAE, 2017).	Lista de Cotejo.
La guía.	Grado de conocimiento.	Tratado en que se dan preceptos para encaminar o dirigir cosas espirituales, abstractas o puramente mecánicas. (RAE, 2017).	Lista de Cotejo.

Nota: Elaboración propia, (2019).

Materiales y equipo

Los instrumentos por utilizar para desarrollar el presente trabajo serán: Disolutor.
Computadora. Impresora.
Hojas. Lapiceros. Lápices.

Procedimiento de recolección y análisis de los datos

En este apartado se describen los instrumentos de recolección y análisis de los datos por utilizar para realizar los procedimientos, con el fin de generar el desarrollo de la investigación.

La recolección y análisis de resultados se realizará en la Universidad Internacional de las Américas. En concreto, el diseño y la elaboración de los instructivos se realizan en los laboratorios de Química para Farmacia. Este proceso se divide en fases secuenciales, lo cual le confiere un orden lógico a la metodología utilizada en la investigación, e implica que una fase de la recolección y análisis de datos deba culminar para proseguir con la siguiente.

Fase 1: Caracterización del disolutor

Investigar las características y funciones básicas del disolutor del laboratorio de Química de la U.I.A.; para esto se estudiarán los manuales de cada equipo, con el objetivo de interactuar con ellos y manipularlos adecuadamente.

Fase 2: Observación de los estudiantes utilizando los equipos sin el instructivo

Observar a los estudiantes de Farmacia utilizando el disolutor del laboratorio de Química de la U.I.A., sin uso de la guía a implementar, con el fin de verificar cuáles son las deficiencias presentadas para posteriormente elaborar el manual, mediante una hoja de cotejo.

Fase 3: Consideración de los desaciertos incurridos

Analizar los desaciertos incurridos por los estudiantes y averiguar los motivos del por qué se realizaron los mismos por parte de los involucrados, para tomar las acciones correctivas a la hora de confeccionar el instructivo de uso correcto.

Fase 4: Realización del instructivo

Elaborar la guía de uso correcto y seguro para el disolutor del laboratorio de Química de la U.I.A., contemplando los aportes brindados por los estudiantes en las fases anteriores.

Fase 5: Evaluación del instructivo

Evaluar la implementación del disolutor en los estudiantes de los cursos de analíticas y análisis de drogas en los laboratorios de la U.I.A., verificando la mejoría en el desempeño del estudiante al utilizar los equipos y ámbitos de uso correcto, mantenimiento y seguridad.

Fase 6: Valoración de los resultados

Analizar los resultados obtenidos antes y después de la implementación de la guía de uso del disolutor del laboratorio de Química de U.I.A

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

Los resultados e información que se plantean en este apartado son obtenidos de la investigación realizada y las variables planteadas a partir de los objetivos específicos delimitados.

Evaluar las características del uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de farmacia de la U.I.A.

En este apartado de los resultados se detallan las principales funciones del disolutor LID-6. El equipo se encuentra en los laboratorios de la Universidad Internacional de las Américas, y se utiliza con fines didácticos, para las prácticas de laboratorio de los distintos cursos que se imparten en la carrera de Farmacia. Durante este proceso también se comprobó si el equipo cumple con los criterios establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos.

Como primer paso se revisó el manual del fabricante, Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc., que venía anexo al equipo; se identificaron las piezas y funciones del instrumento, con el fin de poder manipularlo de manera correcta y eficaz. Seguidamente, con la asesoría del Dr. Carlos Mora Rodríguez, se interactuó y operó el equipo, y se observó su utilización. Se va a proceder a detallar el disolutor LID-6, para una mayor comprensión del mismo.

Disolutor LID-6

El disolutor LID-6 es un instrumento en el que se realizan las pruebas de disolución in vitro. Esta es de suma importancia para determinar la biodisponibilidad, especialmente para las formas farmacéuticas sólidas administradas por vía oral. Existen cuatro tipos de disolutores, como se explicó previamente, pero en el laboratorio de Química de la

Universidad Internacional de las Américas se posee un equipo que cuenta con el aparato 1 (Aparato con Canastilla) y aparato 2 (Aparato con Paleta). (USP 40, 2017, p. 633).

Los dispositivos para los ensayos de disolución anteriormente eran manuales; es decir, primero se debían dejar caer las formas farmacéuticas dentro del frasco y posteriormente se iniciaba la corrida del equipo; o sea, empezaba a contar el tiempo y los cabezales comenzaban a girar a la velocidad programada. Esto ocasionaba un mayor porcentaje de error a la prueba, ya que el fármaco llevaría tiempo en contacto con el solvente que no era tomado en cuenta, ya que desde ese momento se inicia el proceso de disolución. (USP 40, 2017, p. 632).

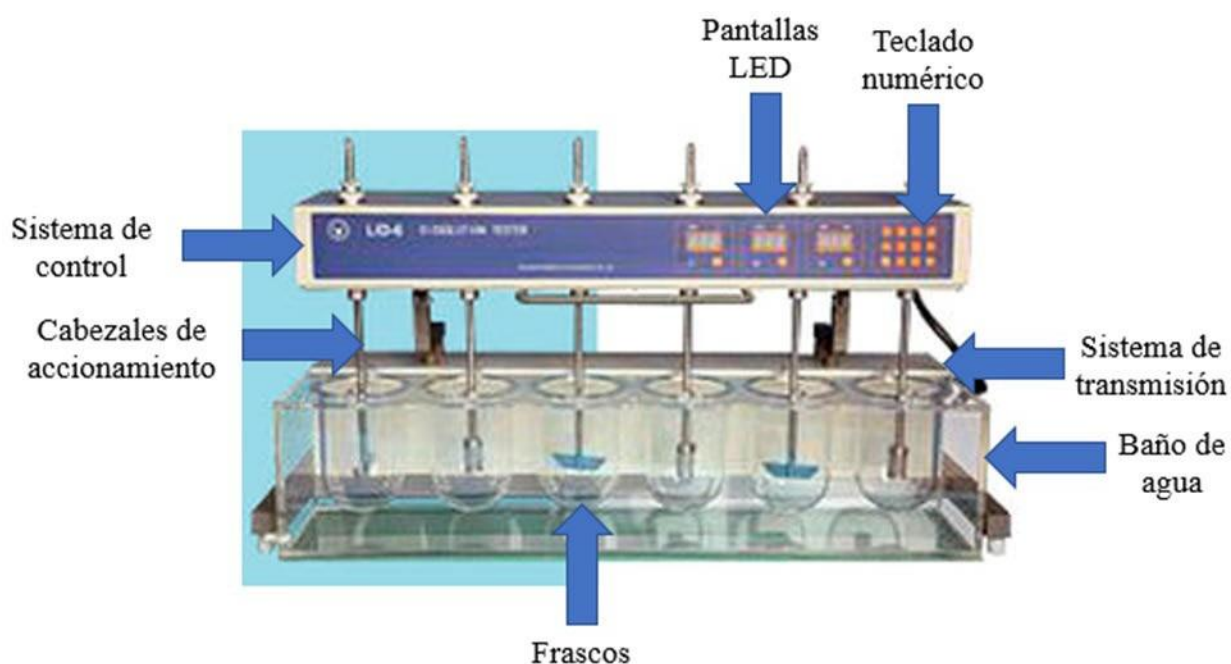
O viceversa: algunos analistas primero iniciaban la corrida del equipo y posteriormente agregaban las fórmulas farmacéuticas, lo que también ocasionaba un aumento en el margen de error de la prueba, ya que se estaba contando un “tiempo muerto”; es decir, un tiempo en el cual el solvente y el fármaco no han tenido contacto. Estos instrumentos pueden reproducir datos falsos o engañosos debido al margen de error añadido. (USP 40, 2017, p. 632).

Los disolutores modernos emplean mayor calidad en tecnología y accionadores mecánicos, que se encargan de que la forma farmacéutica, en el instante de entrar en contacto con el solvente, dé inicio a la corrida del equipo. Por consiguiente, estos últimos equipos que cuentan con la tecnología suficiente, para evitar el más mínimo margen de error, son los que se encuentran avalados por la Farmacopea y demás libros oficiales vigentes. (Martínez y Quiroz, 2015, p. 12).

Por esta razón, el disolutor que se encuentra en el laboratorio de Química de la universidad, por ser manual, solo puede ser utilizado con fines didácticos, ya que sus resultados no son en su totalidad confiables, ni se pueden comparar con los resultados obtenidos de otros disolutores utilizados en la industria farmacéutica, que sí deben cumplir con las especificaciones proporcionadas por la USP.

El disolutor está compuesto por sistema de control, sistema eléctrico, baño de agua, sistema de transmisión, sistema de elevación, unidad de transductor, unidad giratoria con canasta o paletas, botón de reinicio, botones de números, botón preestablecido/real, pantalla LED, indicador y botón para programar los tres parámetros: temperatura, velocidad y tiempo. Contiene accesorios importantes como los frascos, el nivelador, el medidor de profundidad y los cabezales de accionamiento (canastas o paletas) y los seguros de los cabezales de accionamiento.

Ilustración 17. Disolutor LID-6



Nota: Elaboración propia, 2019.

Función de los componentes.

Botón de número. Los dígitos 0-9 en el teclado se utilizan para ingresar los parámetros de preajuste o los parámetros de Farmacopea.

Botón de reinicio. Se usa para reiniciar el sistema. Presionando el botón, el sistema controlado volverá al estado inicial. Cuando se enciende la alimentación, el sistema se encuentra en primer lugar en el estado molesto y los parámetros predeterminados son los siguientes: temperatura 37 °C, velocidad 100RPM y tiempo 0:45min.

Botón Preestablecido/real. Este botón se utiliza para seleccionar repetidamente el estado entre los estados preestablecidos y en tiempo real. En el estado preestablecido, los LED muestran los parámetros preestablecidos; de lo contrario, muestran los valores reales.

Pantalla LED de temperatura. Se utilizan tres LED en el área de pantalla de temperatura para mostrar la temperatura predefinida o la temperatura real. La unidad es centígrados.

Indicador de temperatura. Indica el estado de funcionamiento del sistema. Cuando se enciende, significa que el sistema está en estado controlado automático; de lo contrario, significa que el sistema está en estado no controlado.

Botón de temperatura. Se utiliza para programar la temperatura o para controlar el estado de funcionamiento del sistema de temperatura.

Pantalla LED de velocidad. Tres indicadores LED en esta área mostrarán la velocidad de transferencia o la velocidad de rotación real de la paleta o el disco giratorio. La unidad es RPM (revoluciones por minuto).

Indicador de velocidad. Indica el estado de trabajo del sistema de rotación. Aligerar significa que el sistema controla la velocidad de rotación automáticamente; por el contrario, el sistema no está en ningún estado de control.

Botón de velocidad. Se utiliza para configurar la velocidad o para controlar la rotación.

Pantalla LED de tiempo. Estos LED se utilizan para mostrar el tiempo preestablecido o el tiempo excedente real de la rotación. La unidad es minutos.

Indicador de tiempo. Indica el estado de trabajo del sistema de tiempo. Aligerar significa que el sistema está en el estado de control automático; por el contrario, el sistema no está en ningún estado de tiempo.

Botón de tiempo. Se utiliza para configurar la hora o para controlar el tiempo.

Consideraciones para realizar la prueba

Primeramente, debe asegurarse de que la fuente de alimentación de CA esté conectada correctamente. La entrada de la caja de baño está conectada a la salida de la caja eléctrica, mientras que la salida de la caja de baño está conectada a la entrada de la caja eléctrica. Se debe empapar la tubería en agua caliente para ablandarla antes de conectarla. Se sugiere el uso de agua de destilación.

El sistema de baño de temperatura constante está compuesto por una caja de baño, un calentador y una bomba de agua de ciclo. Se debe limpiar la caja del baño. El gas que se encuentra dentro del sistema de circulación del baño debe vaciarse antes de usar el instrumento normalmente, para garantizar la circulación efectiva del líquido del baño. Está estrictamente prohibido hacer girar la bomba en condiciones vacías.

Elaborar un instructivo para el uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de Farmacia de la U.I.A.

En este apartado de los resultados se elaboró el diseño del instructivo de uso del disolutor LID-6, ubicado en el Apéndice C; este instrumento se encuentra en el laboratorio de la Universidad Internacional de las Américas, donde se emplea con fines didácticos en los cursos que lo requieran.

De manera que, con las descripciones mencionadas anteriormente del equipo, se establecen los instructivos de uso. Estos se mantienen bajo un formato que consta de: encabezado general para todas las páginas, objetivo, alcances, responsabilidades, definiciones, materiales, consideraciones especiales, procedimiento, documentos relacionados, anexos y bibliografía. Con la comprobación y aceptación del Dr. Carlos Mora Rodríguez, se confeccionó el manual de uso para el instrumento.

Seguidamente se definirán cada uno de los puntos contemplados en el instructivo de uso del disolutor LID-6.

Encabezado general

Esta sección le permite al usuario identificar el instructivo para el equipo que se desea usar, las páginas del documento, la fecha de oficialización, la persona encargada de la confección del instructivo y la versión a la cual reemplaza. En este caso, el instructivo es nuevo, por lo que no reemplaza ninguna versión.

Objetivo

Establecer la finalidad de dicho instructivo, con la intención de que los estudiantes de la carrera de Farmacia, los asistentes de laboratorio y profesores puedan manejar el equipo de la manera correcta.

Alcance

Este apartado indica que este instructivo es de utilidad para todas las pruebas o prácticas de laboratorio en las que se requiera el uso del disolutor LID-6 del laboratorio de Química de la Universidad Internacional de las Américas.

Responsabilidades

En esta sección se explican las tareas que tienen los usuarios del disolutor LID-6, según la función que le darán al equipo.

Definiciones

Menciona conceptos que serán de gran ayuda para comprender mejor el contenido del instructivo de uso del aparato.

Materiales

Se utilizarán los que indique la práctica o procedimiento de laboratorio que se va a realizar; esta mostrará la cristalería y los reactivos a utilizar. También señalará si será necesario algún otro equipo o material.

Consideraciones especiales

Es importante destacar, como se anotó anteriormente, que el equipo logra cumplir el objetivo para el cual es utilizado, mas este equipo no se encuentra validado por la Farmacopea actualmente vigente, ya que no cuenta con la tecnología necesaria. En esta sección se citan algunas recomendaciones importantes sobre cada parte del equipo, que se deben acatar, con el fin de que el equipo pueda utilizarse de la mejor manera.

Procedimiento

Se describen los pasos en orden cronológico sobre cómo se debe manipular el equipo para poder realizar la práctica de laboratorio correctamente. Se indica desde cómo llenar el baño, cómo nivelar los cabezales, hasta programar los parámetros necesarios para la prueba.

Documentos relacionados

En esta sección se mencionan otras fuentes de información, que pueden ser de utilidad para una mejor comprensión y manipulación del equipo. En este caso, se menciona el Manual de uso del fabricante del equipo.

Anexos

En este apartado se adjuntan los protocolos programados. El disolutor LID-6 cuenta con una serie de protocolos programados establecidos, acordes con la Farmacopea vigente en el 2005, en la edición 30. Debido a que la edición actual de estos libros oficiales es la número 41, se recomienda programar los parámetros del equipo de manera manual, como se indica en el procedimiento para cada práctica de laboratorio.

Bibliografía

En este último apartado se mencionan las fuentes bibliográficas que fueron utilizadas como referencia para la elaboración del instructivo.

Al tomar en cuenta los aspectos anteriormente mencionados, se estructuró y creó el instructivo de uso y limpieza para el disolutor DIL-6. Seguidamente se implementó el uso de esta guía dentro del laboratorio de Química de la Universidad Internacional de las Américas; esta cumple con todas las especificaciones ya citadas y con los aspectos requeridos para que los equipos operen de manera eficaz y segura, con las indicaciones de limpieza para prolongar el tiempo de vida útil del equipo.

Verificar la mejora en el grado de conocimiento, por parte de los estudiantes de la carrera de Farmacia, en la técnica del uso correcto del disolutor LID-6 del laboratorio de la U.I.A. con la implementación del instructivo.

En esta sección se procedió a verificar la implementación del instructivo de uso y limpieza propuesto para esto; por medio de una hoja de cotejo, se realizó una evaluación a los potenciales usuarios del equipo, donde se observó que lograrán realizar los aspectos

claves para la correcta manipulación del equipo. La evaluación se llevó a cabo en el laboratorio de Química de la Universidad Internacional de las Américas, donde se tomó la muestra a 10 personas, entre ellas, estudiantes, asistentes de laboratorio y profesores.

Previo a aplicar la evaluación se investigó, con cada uno de los usuarios, el conocimiento que estos tenían sobre la principal prueba para la cual se utiliza el disolutor DIL-6. También se les realizaron preguntas sobre si conocían el equipo o si lo habían utilizado previamente en algún curso de laboratorio de la carrera de Farmacia; con cada uno de los usuarios que se evaluaron se demoró un tiempo aproximado de 20 minutos.

Los resultados obtenidos evidenciaron la importancia de que exista un instructivo de uso para los equipos de laboratorio, con el fin de que sean de provecho y enriquecimiento para todos los estudiantes, profesores y asistentes de laboratorio y, de esta manera, puedan complementar sus prácticas, cursos de laboratorio e inclusive proyectos de investigación con los instrumentos que brinda la universidad. Así se pueden aportar grandes ideas de prestigio para los autores y la institución, permitiendo que ellos desarrollen y exploten sus habilidades, y se desenvuelvan como profesionales calificados.

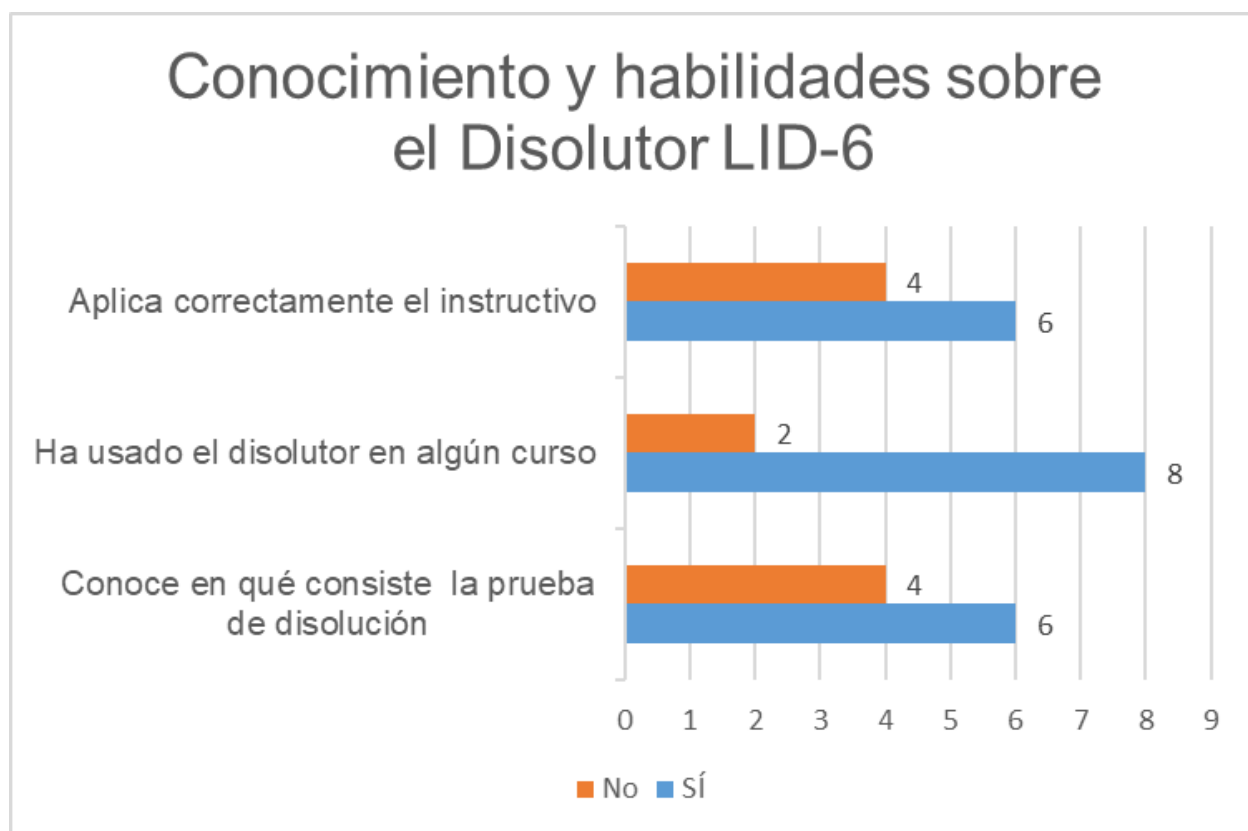
De igual manera, se demuestra la falta de implementación de los instructivos, en vista de que los estudiantes adquieran aptitudes que les faciliten familiarizarse con estos, para poder manipularlos de manera correcta, y que sea una ayuda para aprender y mejorar las capacidades de comprensión sobre los instructivos, ya que se deben leer pausadamente y aplicarlos paso a paso de manera adecuada.

Al examinar los resultados obtenidos, el disolutor presentó algunas observaciones por parte de los usuarios, ya que posee cierto grado de complejidad, puesto que implica llenar el baño del equipo, colocar los frascos y los cabezales de accionamiento adecuadamente, y realizar la programación de las variables.

Al tomar en cuenta la ilustración 21, se puede contemplar que el 80%, equivalente a ocho usuarios, habían tenido contacto previo con el equipo en otros cursos de laboratorio; el

60% aplicó el instructivo correctamente, y de igual manera, el 60% conocía en qué consisten los ensayos de disolución y la gran relevancia que posee esta prueba en la industria farmacéutica, así como la importancia de este ensayo en los estudios de estabilidad de las formas farmacéuticas sólidas.

Ilustración 18. Gráfico del conocimiento y habilidades de los estudiantes sobre el Disolutor LID-6



Nota: Elaboración propia, 2019.

Seguidamente, al manipular el equipo, el 30% de los usuarios no aseguraron los frascos de manera correcta al realizar el ensayo de disolución, y un 40% presentó problemas para colocar de manera adecuada los cabezales de accionamiento; esta instrucción abarcaba también nivelar y medir la profundidad de estos. Solamente un 20% tuvo dificultades al adicionar el volumen de agua en los frascos de manera indicada; la mayoría de estos problemas se evidencian en el poco contacto y guía que han tenido los usuarios con el disolutor DIL-6. (Véase la ilustración 22).

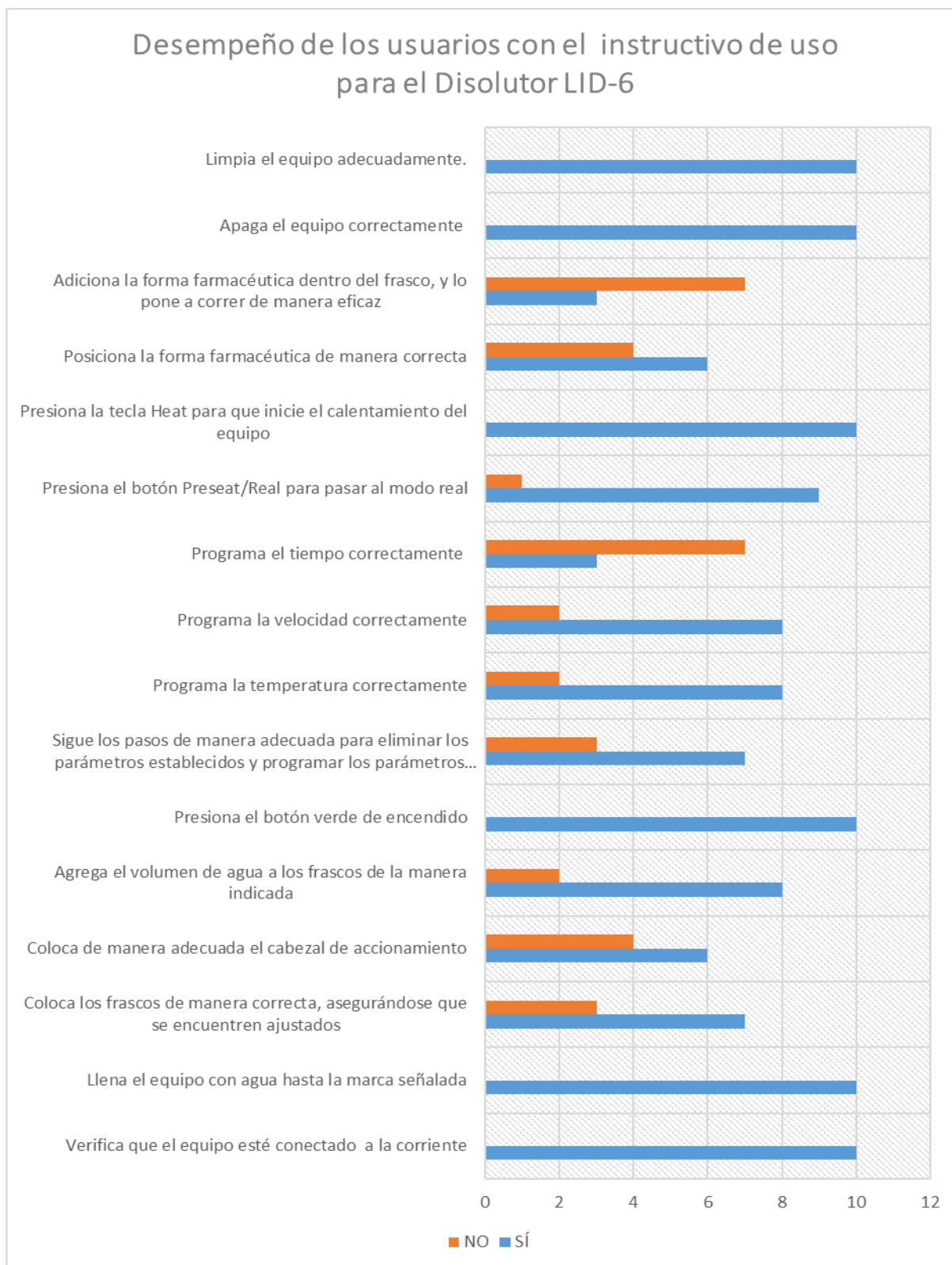
Uno de los aspectos, en que se tuvo más dificultad en el momento de programar el equipo, fue la programación del tiempo con un 70%, debido a que no terminaban de leer la instrucción completa, donde se explicaba la combinación de botones que se deben presionar para realizar el cambio de manera correcta. Tan solo un 20% presentó problemas al programar los parámetros restantes, temperatura y velocidad, y a un 30% se le dificultó eliminar los parámetros establecidos y fijar los reales, ambos ocasionados por la falta de atención de los usuarios en estos.

Además, un 70% presentó problemas al adicionar la forma farmacéutica de manera correcta en el equipo, indiferentemente de si se utilizan canastas o paletas, y poner este a correr, a consecuencia de, como se explicó anteriormente, que este equipo posee una tecnología ya obsoleta y no se encuentra validado por la Farmacopea actual, por lo que no lo hace de manera automática, como los que poseen tecnología más moderna.

El ensayo de disolución es básico e imprescindible para la liberación de cada lote de las formas farmacéuticas sólidas fabricadas, empleándose fundamentalmente las modalidades de ensayo correspondientes al uso del aparato de paleta o el uso del aparato de canasta. Debido a la criticidad de la disolución en el desempeño del producto, la prueba de disolución establecida en la monografía para cada producto, puede ser adecuada sólo [sic] para asegurar que no hay cambios de calidad y rendimiento en el producto. (Camilo y Garzón, 2017, p. 3).

Las correcciones y observaciones sugeridas por los asistentes de laboratorio, profesores y estudiantes, en cuanto a redacción o formato, se agregaron al instructivo propuesto en esta investigación, con el fin de diseñar una guía que sea de mayor entendimiento y que sea un instrumento útil en el laboratorio de Química de la Universidad Internacional de las Américas. Además, a cada paso del instructivo se le agregan fotos para que la información quede más clara y comprensible.

Ilustración 19. Desempeño de los usuarios con el instructivo de uso para el Disolutor LID- 6



Nota: Elaboración propia, 2019.

Tabla 14. Observaciones generadas por los profesores, asistentes de laboratorio y estudiantes durante la aplicación de los instructivos

	Disolutor LID-6
	<ul style="list-style-type: none"> • En el punto 7.2 separar la indicación “El volumen del agua del baño debe ser superior al volumen del frasco” y agregarla en el 7.5, donde se indica que se debe agregar el volumen de agua indicado en los frascos. • En el punto 7.4.1 indicar que el extremo más ancho del nivelador debe ir hacia arriba. • En el punto 7.12.3 colocar en negrita la indicación “Inmediatamente después de digitar el último número presione el botón Time”. • En el punto 7.18 separar la instrucción de colocar la forma farmacéutica en un punto y en otro punto colocar el resto de la instrucción, donde se debe agregar la forma farmacéutica dentro del frasco y poner a correr al equipo de manera simultánea. • También, en el punto 7.18 corregir el nombre del botón RPM por el botón Time. • Agregar a los puntos la forma correcta de apagar el equipo. • También agregar, como punto adicional, la correcta limpieza que se debe brindar al equipo posterior a su manipulación.

Nota: Elaboración propia, 2019.

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Al terminar el presente trabajo de investigación, es fundamental agregar las siguientes conclusiones:

- Se evaluaron las principales características del disolutor LID-6; entre ellas se detallaron sus principales funciones, componentes y consideraciones especiales.
- Se estructuró el instructivo de uso y limpieza para el disolutor LID-6, manteniendo un formato oficial para toda la documentación de los laboratorios de la Universidad Internacional de las Américas, con el propósito de estandarizarlos.
- Se elaboró el instructivo de uso y limpieza para el disolutor LID-6, con las observaciones y sugerencias aportadas por los usuarios evaluados, estudiantes, asistentes de laboratorio y profesores.
- Al poner en práctica el instructivo se pretende garantizar el correcto uso, limpieza y mantenimiento del disolutor LID-6, por parte de los usuarios del laboratorio de Química de la Universidad.
- Se demostró que la falta de este instructivo para el disolutor LID-6 ocasiona que los usuarios cometan múltiples errores al momento de manipular el equipo, provocando daños en este que lo deterioran, disminuyendo así su vida útil.
- Al evaluar a los estudiantes, asistentes de laboratorio y profesores, se evidenció que muchos de los errores cometidos al utilizar el disolutor LID-6 fueron por no prestar atención y no seguir las instrucciones paso a paso, como lo señala la guía.
- Al implementar este instructivo, se pretende que los usuarios logren llevar a cabo el desarrollo de nuevas prácticas, investigaciones y futuros proyectos de tesis donde se requiera el uso del equipo, y de esta manera obtengan un mejor desempeño y resultados.

Se considera de gran importancia brindar algunas recomendaciones, las que podrían ser una buena contribución para futuros proyectos de investigación:

- A los estudiantes, asistentes de laboratorio y otros usuarios de los equipos se les recomienda que el instructivo sea leído con precaución y comprendiendo cada uno de los

pasos para poder aplicar así, de manera adecuada, el instructivo, y prolongar el tiempo de vida útil del disolutor LID-6 del laboratorio de Química de la universidad.

- A los profesores, incitarlos a que conozcan todas las funciones que posee el equipo, y con base en esto, adicionen nuevas prácticas y proyectos de investigación a los cursos prácticos de laboratorio, donde los estudiantes deban utilizar el disolutor LID-6, y así puedan fomentar el desarrollo de las capacidades de los estudiantes de la carrera de Farmacia en la universidad.
- Se le recomienda, a la Universidad Internacional de las Américas, asegurarse de que todos los equipos de laboratorio cuenten con un instructivo de uso y limpieza, tanto los que se encuentran hasta el día de hoy como los que se podrán adquirir en un futuro, que faciliten la manipulación de estos por parte de todos los usuarios y garantizar, de esta manera, un aumento en la vida útil de los equipos.
- También se le recomienda, a la universidad, que estos instructivos se encuentren de manera accesible para todos los usuarios de los equipos, ya que se demostró la necesidad de que estos tengan acceso y conocimiento sobre los diferentes instrumentos que utilizarán en un futuro en su ámbito profesional. Adicionalmente, los resultados obtenidos serían más completos y confiables en futuras prácticas e investigaciones de la carrera de Farmacia.
- Además, es importante que la universidad mantenga contacto con alguna empresa calificada, que se encargue de brindar mantenimiento a todos los equipos de laboratorio, donde se les brinde una limpieza más profunda, una revisión y calibración adecuada periódicamente.
- Por último, se le recomienda a la universidad la adquisición de equipos que se encuentren validados por la Farmacopea vigente. Se sabe que los que se encuentran actualmente en el laboratorio de Química cumplen su función didáctica, pero no deja de ser importante que los futuros profesionales en Farmacia tengan contacto y conocimiento con herramientas que se encuentren aprobadas y validadas por las autoridades oficiales.

Referencias

- Abello, R. (2004). La Universidad: Un factor clave para la innovación tecnológica empresarial. Colombia: Pensamiento y Gestión. Obtenido de <http://www.redalyc.org/pdf/646/64601603.pdf>
- Andreazza, I., Maas, M., Pessatti, M. y Bresolin, T. (2009). Liberación de la teofilina a partir de matrices hidrófilas que contienen alginato de sodio procedentes de *Sargassum cymosum* (Phaeofphyta). Cuba: Revista Cubana de Farmacia. Obtenido de http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152009000200010&lang=pt
- Antúnez, G., Pérez, S. y Petrucci, D. (2008). Concepciones de los docentes universitarios sobre los trabajos prácticos de laboratorio. Brasil: Revista Brasileña de Pesquisa en Educação en Ciências. Obtenido de <https://seer.ufmg.br/index.php/rbpec/article/view/2227/1626>
- Baena, Y. y D´León, L. P. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. Colombia: Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S003474182008000100002&lang=pt
- Camilo J. y Garzón, P. (2017). Efecto de fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. Revista Colombiana de Ciencias Químicas y Farmacéuticas. doi:10.5377/nexo.v24i1.595
- Durango, P. (2015). Las prácticas de laboratorio como una estrategia didáctica alternativa para desarrollar las competencias básicas en el proceso de enseñanza-aprendizaje de la química. Colombia: Universidad Nacional de Colombia. Obtenido de <http://www.bdigital.unal.edu.co/49497/1/43905291.2015.pdf>
- Food and Drug Administration. (2018). Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Estados Unidos: Food and Drug Administration. Obtenido de <https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm200707.htm>

- Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, M. (2014). *Metodología de la Investigación*. México: McGraw-Hill.
- Lozano, C., Córdoba, D., y Córdoba, M. (2012). *Manual de Tecnología Farmacéutica*. Elsevier España 456.
- ICH. (16 de Abril de 2019). *International Council for Harmonisation*. Obtenido de <https://www.ich.org/home.html>
- Martínez, P. y Quiroz, B. (2015). *Calificación mecánica del aparato de disolución tipo I y II de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo*. Trujillo: Universidad Nacional de Trujillo. Obtenido de <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1546>
- Matiz, G., Rodríguez, E. y Osorio, M. (2017). *Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de marcas comerciales y multifuente de tabletas de ibuprofeno en el mercado colombiano*. Colombia: *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas*. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182017000100048&lang=pt
- Moyano, D. A. (2012). *Calificación del disolutor ATG Dissolution Systems de Qualipharm laboratorio farmacéutico y validación del método de disolución*. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba. Obtenido de <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/2465/1/56T00363.pdf>
- Organización Mundial de la Salud. (2016). *Sistema de gestión de la calidad en el laboratorio*. Francia: Organización Mundial de la Salud. Obtenido de <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252631/9789243548272-spa.pdf;jsessionid=35637597389E335A2324602721502707?sequence=1>
- Organización Panamericana de la Salud. (2005). *Manual de Mantenimiento para Equipo de Laboratorio*. Washington, D.C.: Organización Mundial de la Salud. Obtenido de http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/28491/9275325901_spa.pdf?sequence=1&isAllo wed=y

- Rojas, M. (2017). Caracterización y calificación del laboratorio de microbiología farmacéutica de INFARMA. San José, Costa Rica: Universidad Internacional de las Américas.
- Rojas, R. y Restrepo, P. (2015). Modelo de correlación farmacocinético in vitro-in vivo para el aseguramiento de la calidad de medicamentos antiretrovirales. Cali, Colombia: Centro Internacional de Entrenamiento e Investigaciones Médicas. Obtenido de http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342015000300004&lang=pt
- Torres, A. I., & Gil, M. E. (2005). *Globalización de los requisitos para la comercialización de medicamentos: importancia de la humedad ambiental en el diseño de los estudios de estabilidad*. España: Real Academia Nacional Farmacia. Obtenido de <http://analesranf.com/index.php/aranf/article/viewFile/187/218>
- Villar, J. (2017). Factores que afectan a la compresión de comprimidos. Sevilla: Universidad de Sevilla, 44. Obtenido de <https://idus.us.es/xmlui/bitstream/handle/11441/66472/Villar%20Alvez%2c%20Julieta.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Wainmaier, C., Viera, L., Roncaglia, D., Ramírez, S., Rembado, F. y Porro, S. (2011). Competencias a promover en graduados universitarios de carreras científico-tecnológicas: la visión de los docentes. México: Universidad Nacional Autónoma de México. Obtenido de <http://revistas.unam.mx/index.php/req/article/view/66054/57966>

APÉNDICES

Apéndice A. Reglamento para el uso del laboratorio de Química de la U.I.A.

REGLAMENTO PARA EL USO DEL LABORATORIO DE QUÍMICA

- Localizar los dispositivos de seguridad, extintores, lavaojos, ducha de seguridad, salidas de emergencias. La zona de seguridad del laboratorio está ubicada en el parque bajo techo, en la parte de la salida de vehículos.
- Revisar los afiches de medidas en caso de un posible accidente, que se encuentran visibles en los laboratorios.
- No ingerir alimentos y bebidas.
- Utilice correctamente la vestimenta de seguridad requerida. En caso de portar vestimenta inadecuada (Falta de medias altas, de gabacha, gafas de seguridad, zapatos que cubran totalmente el pie), se le notificará que debe retirarse del laboratorio. La seguridad el estudiante es primero.
- Las personas que usan cabello largo deberán recogerlo con cola (Hombre o mujer).
- Trabajar de manera ordenada y seria en el laboratorio, mantener mesas y/o áreas de trabajo limpias y ordenadas. Anótese en las bitácoras para uso de los equipos del laboratorio.
- No deben de ingresar al laboratorio personas ajenas a las matriculadas en el curso.
- Asegúrese de desechar los residuos químicos en los recipientes debidamente identificados DEBAJO DE LAS CAPILLAS DE GAS, no deseche residuos en las pilas, tanto químicos como residuos biodegradables como cascaras o hojas.
- En caso de causar algún daño o en caso de fallo en equipos o instrumentos deberán informarlo inmediatamente a los encargados del laboratorio y de resultar responsables, hacerse cargo de la reparación de los mismos.
- En caso de quebrar algún instrumento debe cancelar el precio total del mismo en su próxima matrícula, este cobro se realizará por medio de boleta.
- En caso de no reportar el daño en los instrumentos, el costo total del mismo deberá asumirlo el grupo, la Dirección de Carrera, notificará las disposiciones a seguir.
- Utilice correctamente los reactivos químicos dispuestos para su práctica, asegúrese de que estén bien cerrados y no los mezcle ni desordene. En caso de derrame informe a los encargados del laboratorio.
- En caso de necesitar algún material adicional, informe al personal del laboratorio.
- Los reactivos químicos siempre deben quedar en la mesa de reactivos donde los encontraron, no en balanzas ni cuarto de equipos. En caso de encontrar reactivos fuera de su lugar, se le notificará al profesor y a la dirección de carrera en caso de que persista la situación (*En especial los cursos de industrial*).

- Revise la cristalería asignada, sino está conforme con la cristalería asignada, repórtelo inmediatamente. Cualquier cristalería que sufra daños bajo su responsabilidad será cobrada, y a pagar en su próxima matrícula. Regrese la cristalería limpia.
- El préstamo de gabachas o lentes de seguridad, es exclusivamente para estudiantes del laboratorio de química.
- **EL ESTUDIANTE QUE NO CUMPLA CON ESTAS DISPOSICIONES DE SEGURIDAD SERÁ RETIRADO DEL LABORATORIO, CON AVISO PREVIO A LA DIRECCIÓN DE CARRERA.**

EN CASO DE ACCIDENTE:

El laboratorio de química es un lugar con posibles riesgos de accidente, cuide su salud y la de sus compañeros, trabaje de manera ordenada, No juegue ni corra, acate las recomendaciones y No realice ninguna acción innecesaria sin consultar.

- 🚑 Informe inmediatamente al profesor y personal del laboratorio.
- 🚑 Siga los procedimientos de "EN CASO DE ACCIDENTES" que se encuentra visiblemente en los laboratorios, asesorados por el personal del laboratorio que se encuentra capacitado para atención de emergencias.
- 🚑 Mantenga la calma, y espere a la unidad médica, para ser trasladados al centro médico más cercano, en caso de ser necesario.

USO DE LOS CASILLEROS

- ✓ Ningún estudiante puede ingresar al laboratorio con bolsos, bultos, únicamente con los materiales necesarios.
- ✓ Cada uno de los estudiantes puede hacer uso de los casilleros en el turno del laboratorio matriculado. Terminada la práctica, cada estudiante debe retirar sus pertenencias, de manera que el espacio quede habilitado para el siguiente curso/ estudiante, caso contrario el laboratorio de química está autorizado en cortar candados y no está obligado a reponer, ya que, es responsabilidad de cada estudiante desocupar el casillero.
- ✓ A cada estudiante se le asignará un número de casillero, para cada curso. Recomendación anote su número de casillero en la bitácora del curso.
- ✓ El tiempo de uso del casillero es UNICAMENTE en el turno matriculado.
- ✓ Cada estudiante debe portar su candado, de lo contrario queda bajo su responsabilidad el cuidado de sus pertenencias.
- ✓ El laboratorio de química no se hace responsable por objetos perdidos u olvidados.

Apéndice B. Lista de cotejo para la evaluación del disolutor LID-6

Lista de cotejo

Equipo: DISOLUTOR DIL-6

Encargado de la aplicación: _____

Estudia Profesor _____ Asistente de laboratorio _____ Otro usuario _____

nte _

Indicador	SÍ	NO
Conecta el equipo a la corriente.		
Llena el equipo con agua hasta la marca señalada.		
Coloca los frascos de manera correcta, asegurándose de que se encuentren ajustados.		
Coloca de manera correcta el cabezal de accionamiento.		
Agrega el volumen de agua a los frascos de manera correcta.		
Presiona el botón verde de encendido.		
Presiona el botón Preseat/Real para pasar a parámetros reales.		
Presiona el botón Reset para eliminar los parámetros establecidos.		
Programa la temperatura de manera adecuada		
Programa la velocidad de manera adecuada.		
Programa el tiempo de manera adecuada.		
Presiona el botón Preset/Real para pasar		
al modo real.		
Presiona la tecla Heat para que el equipo inicie con el calentamiento y alcance la temperatura adecuada.		

Agrega la forma farmacéutica de manera correcta y presiona uno, seguido del otro, lo más rápido posible, los botones RPM y Run.		
Apaga el equipo correctamente,		
Realiza la limpieza del equipo de manera adecuada,		

Observaciones:

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 1 de 29

Elaborado por:	Pamela Meneses García	
Revisado por:	Dr. Carlos Mora Rodríguez	
Aprobado por:	Dra. Eva Diana Quirós Orozco	

Apéndice C. Instructivo para uso del disolutor LID-6

1. OBJETIVO

- a Establecer los pasos a seguir para el correcto uso del Disolutor DIL-6 del Laboratorio de Química de la Universidad Internacional de las Américas, conforme a lo establecido por las Buenas Prácticas de Laboratorio vigentes.

2. ALCANCE


- a Este instructivo aplica todas las pruebas o prácticas de laboratorio que requieran del uso del Disolutor DIL-6 de Laboratorio de Química de la Universidad Internacional de las Américas.

3. RESPONSABILIDADES

- a Estudiantes: realizar la prueba o práctica de laboratorio implementando el uso de este instructivo.
 - 1.1 Profesor: implementar y velar por el cumplimiento de este instructivo.
 - 1.2 Jefe o Coordinador del laboratorio: garantizar el cumplimiento de este instructivo.

4. DEFINICIONES

- a Paletas: planchas compuestas por un aspa que gira alrededor de un eje.
- b Canastas: cestas pequeñas de acero o de un material aprobado por la USP, que contienen la forma farmacéutica a evaluar.

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 2 de 29

- c. Temperatura: magnitud física que expresa el grado o nivel de calor de los cuerpos o del ambiente.
- d. Velocidad de rotación: es la rapidez en que se da el movimiento de cambio de orientación de un cuerpo en un punto que permanece fijo.
- e. Tiempo: magnitud física que permite ordenar la secuencia de los sucesos, y cuya unidad en el sistema internacional es el segundo.

5. MATERIALES

a. Cristalería

5.1.1. La establecida en la práctica de laboratorio.

5.2 Reactivos

5.2.1. Los establecidos en la práctica de laboratorio.

5.3 Otros materiales y equipos

5.3.1. Los establecidos en la práctica de laboratorio.

6. CONSIDERACIONES ESPECIALES Y SUS JUSTIFICACIONES

- a. A pesar de que es un equipo que se adquirió nuevo de fábrica y sus especificaciones permiten cumplir el objetivo para el cual fue adquirido, su diseño es muy básico y utiliza tecnología que en la actualidad ya no se emplea en equipos más modernos. A continuación, se citan varias recomendaciones y su justificación.

6.1.1. Baño (bath box): es una unidad independiente (no integrada) al resto del equipo por lo cual se puede mover, perdiendo su alineación con respecto a los ejes (paletas, canastas). Adicionalmente, el material que se utilizó para construir el baño es acrílico, lo que lo hace menos resistente a golpes, a manchas producidas por el cloro del agua, por lo que se recomienda el uso de agua purificada para retardar la aparición de manchas.

6.1.2. Cabezal (*control case*): su movimiento va de posición horizontal a vertical, lo que podría provocar que los frascos de vidrio se quiebren al hacer ese

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 3 de 29

movimiento, por lo que se requiere elevar primero los potes de las paletas y canastas antes de mover el cabezal.

6.1.3. Recirculado del agua: es con una bomba que succiona agua mediante el movimiento de una propela (aspa), por lo que, si no se encuentra con agua en su interior antes de ponerla en funcionamiento, es posible que el agua no vaya a recircular, por lo cual no se recomienda secar el baño en su totalidad, sino realizar cambios parciales o utilizar un preservante como el benzoato de sodio (1.5g/L).

6.1.4. Centrado de los ejes: se realiza de manera manual mediante una guía; esto se debe a que al ser independientes el baño y soporte del cabezal, se pueden desplazar por separado, lo que implica que para centrar los ejes en los frascos se tiene que mover el baño, el soporte de cabezal o ambos.

6.1.5. Frascos: estos cuentan con escala que permita ver el volumen vertido.

6.1.6. Ajuste de la posición horizontal del cabezal: se debe tener cuidado de no cambiar la posición de estos ajustes (tornillos plásticos blancos ubicados debajo del cabezal), ya que el mínimo cambio va a producir que los ejes no se puedan centrar en los frascos.

7. PROCEDIMIENTO

7.1. Conecte el equipo a la fuente de poder.

Ilustración 1. Conexión del equipo a la fuente de poder

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 4 de 29



Nota: Elaboración propia, 2019.

7.2. Llene el baño del equipo con agua hasta la marca señalada.

Ilustración 2. Llenado del baño



Nota: Elaboración propia, 2019.


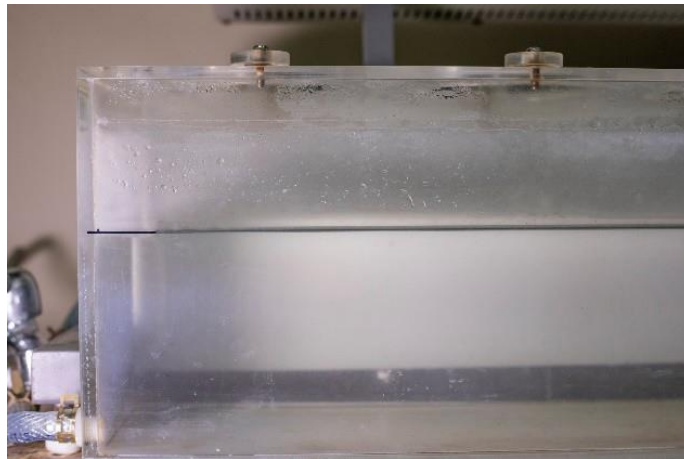
Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 5 de 29

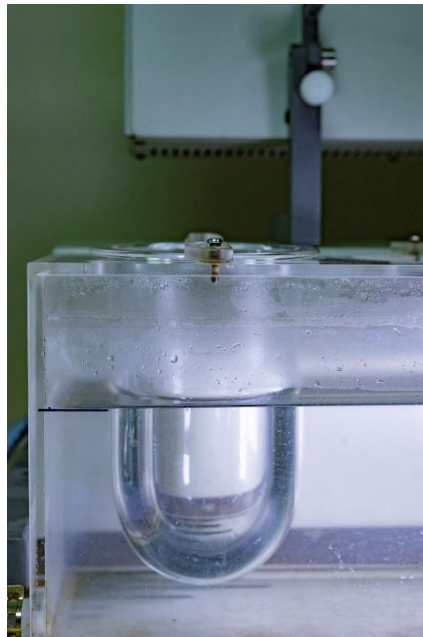
Ilustración 3. Volumen de agua hasta la marca señalada



Nota: Elaboración propia, 2019.

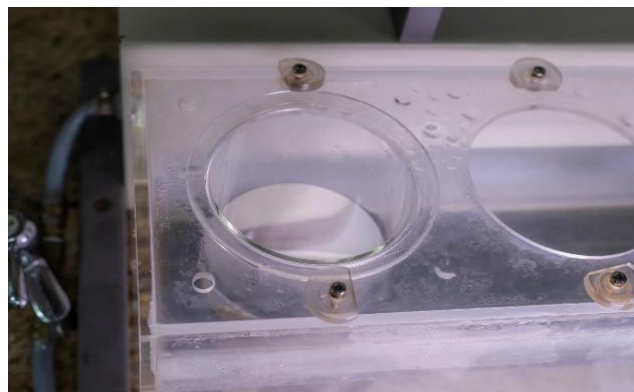
7.3. Coloque los frascos. Asegúrese de que queden bien sujetos.

Ilustración 3. Colocación de frascos



Nota: Elaboración propia, 2019.

Ilustración 4. Aseguramiento de los frascos



Nota: Elaboración propia, 2019.

7.4. Coloque las canastas o paletas según corresponda y realice los ajustes correspondientes.



Ilustración 5. Canastas

Nota: Elaboración propia, 2019.

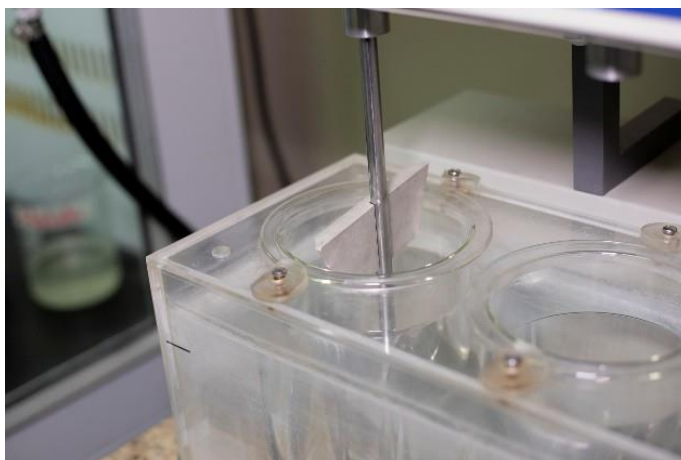
Ilustración 6. Paletas



Nota: Elaboración propia, 2019.

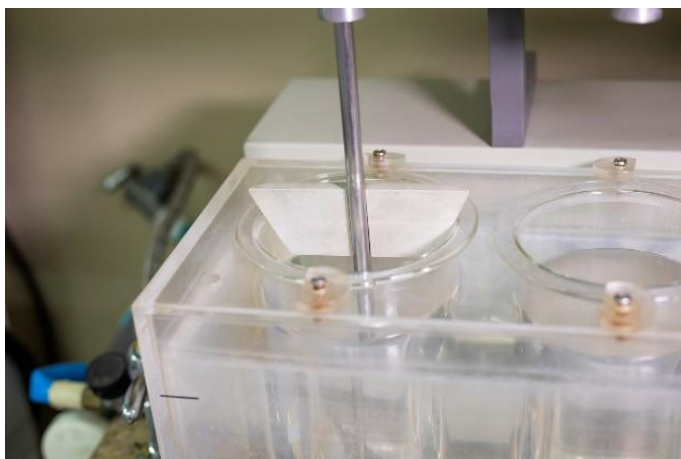
741. Con el nivelador verifique que la paleta o la canasta se encuentra de manera centrada en el frasco. Si es necesario el ajuste, este se realiza moviendo con mucha precaución el baño. Solo se nivelan los frascos de los extremos. Verifique de manera horizontal y vertical.

Ilustración 7. Verificación de la nivelación de manera vertical



Nota: Elaboración propia, 2019.

Ilustración 8. Verificación de la nivelación de manera horizontal



Nota: Elaboración propia, 2019.

742 Utilice el medidor de profundidad para establecer el intervalo entre la parte inferior de la paleta o canasta y la parte inferior del frasco.


Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 10 de 29
	Reemplaza a: Ninguno

Ilustración 9. Medidor de profundidad con canasta



Nota: Elaboración propia, 2019.

Ilustración 10. Medidor de profundidad con paletas



Nota: Elaboración propia, 2019.


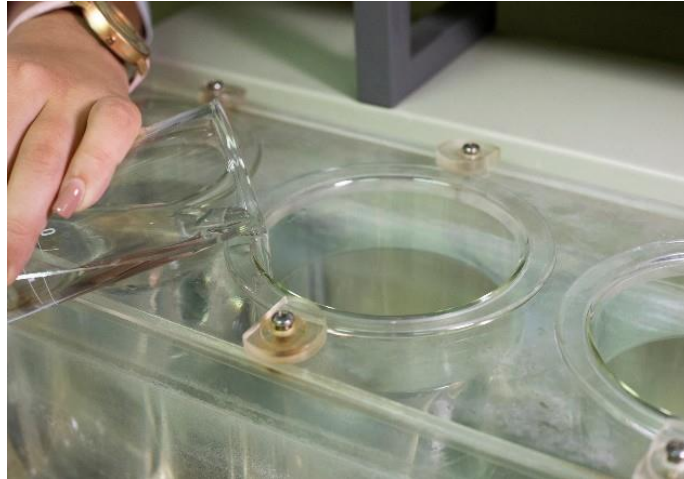
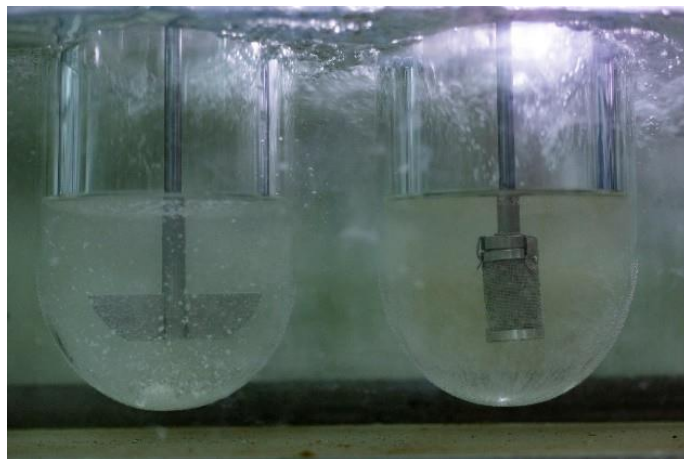
Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo Agregue el volumen de agua indicado a los frascos. El agua se debe verter lentamente por las paredes del frasco. El volumen del agua del baño debe ser superior al volumen del frasco.	Rige desde: Abril, 2019
Título: Disolutor DIL-6	Página: 11 de 28

Ilustración 11. Verter lentamente por las paredes del frasco



Nota: Elaboración propia, 2019.

Ilustración 12. El volumen del agua del baño debe ser superior al volumen del frasco



Nota: Elaboración propia, 2019.

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 12 de 28

7.6. Presione el botón verde de encendido (costado derecho).

Ilustración 13. Botón verde encendido




Nota: Elaboración propia, 2019.

7.7. El equipo automáticamente mostrará los siguientes parámetros: 37 °C, 100rpm y 0:45 minutos.

Ilustración 14. Pantallas con parámetros automáticos



Nota: Elaboración propia, 2019.

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
	Rige desde: Abril, 2019
Título: Disolutor DIL-6	Página: 13 de 28

7.8. Presione el botón Preseat/Real para pasar del modo de parámetros programados a parámetros reales.



Ilustración 15. Presión del botón Preseat/Real


Nota: Elaboración propia, 2019.

7.9. Presione el botón Reset (RST) para eliminar todos los parámetros establecidos anteriormente si el equipo fue utilizado.

Ilustración 16. Presión del botón RSTNota:

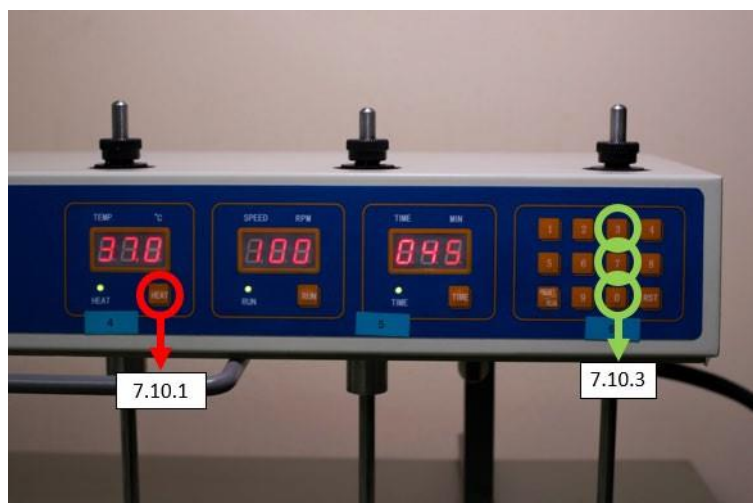


Elaboración propia, 2019.

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 14 de 28

- 7.10. Para programar la temperatura:
- 7.101. Presione el botón Heat.
 - 7.102. Los números empezaron a parpadear.
 - 7.103. Digite el valor de la temperatura deseada, ejemplo 37.0 °C = 3 – 7 – 0.
 - 7.104. Los números van a parpadear por 5 segundos y se fija en la pantalla el valor programado.
 - 7.105. Ya está programada la temperatura.

Ilustración 17. Programación de la temperatura



Nota: Elaboración propia, 2019.


Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 15 de 28

Ilustración 18. Temperatura programada



Nota: Elaboración propia, 2019.

- 7.11. Para programar la velocidad
 - 7.11.1. Presione el botón Run.
 - 7.11.2. Los números empezarán a parpadear.
 - 7.11.3. Digite el valor de revoluciones deseadas, ejemplo 75 rpm = 0 – 7 – 5.
 - 7.11.4. Los números van a parpadear por 5 segundos y se fija en la pantalla el valor programado.
 - 7.11.5. Ya está programada la velocidad.


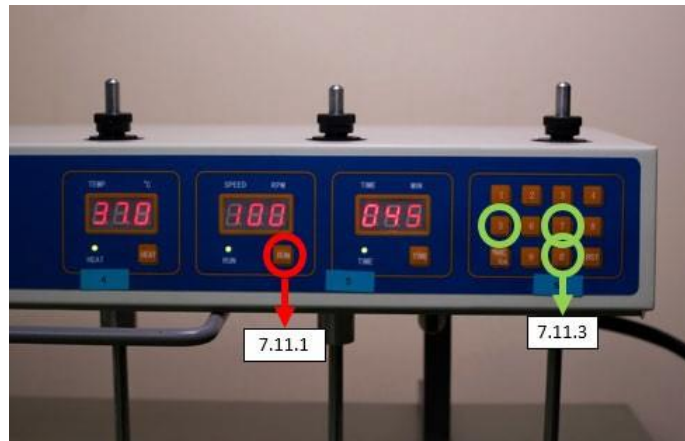
Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 16 de 28

Ilustración 19. Programación de la velocidad




Nota: Elaboración propia, 2019.

Ilustración 20. Velocidad programada



Nota: Elaboración propia, 2019.

- 7.12. Para programar el tiempo
- 7.12.1. Presione el botón Time.

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 17 de 28

7.122. Los números empezarán a parpadear y se mostrará el valor 0 – 0 – 1 (corresponde al primer tiempo a programar).¹

7.123. Digite el valor de tiempo deseado. Ejemplo: 45 minutos = 0 – 4 – 5.

Inmediatamente después de digitar el último número, presione el botón Time.

7.124. Ya está programado el tiempo.

Nota:

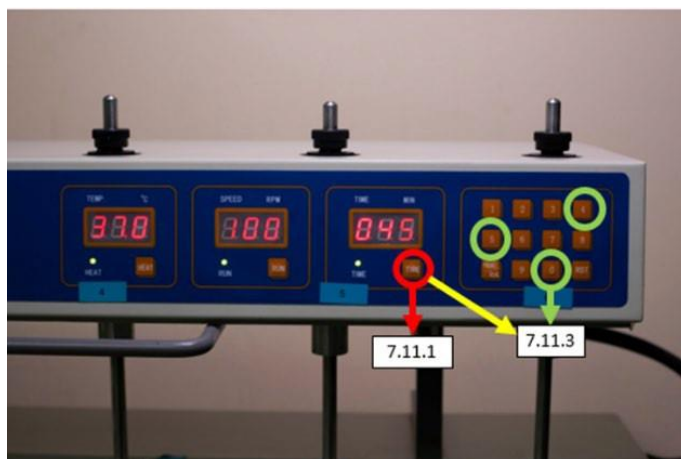
¹El equipo permite programar hasta 9 tiempos de muestreo; para hacerlo, repita los pasos del

7.12.1 al 7.12.3, pero en el punto 7.12.3. omita el paso “Inmediatamente después de digitar el último número presione el botón Time”. En unos segundos se mostrará en la pantalla del equipo el valor 0 – 0 – 2, el cual corresponde al segundo tiempo a programar.

Si se repite este procedimiento se irán programando los nueve tiempos de muestreo.

Si se presiona el botón RST, se eliminarán los parámetros programados, y el equipo mostrará los parámetros que tiene programados en modo automático (modo en el cual se trabaja por códigos del producto).

Ilustración 21. Programación del tiempo Nota: Elaboración propia, 2019.



Nota: Elaboración propia, 2019.


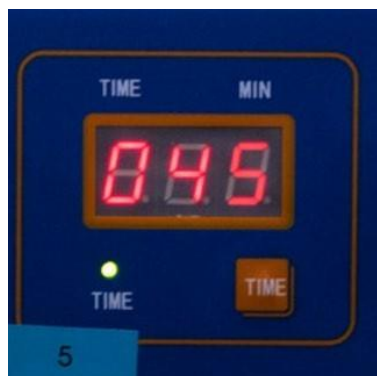
Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 18 de 28

Ilustración 22. Temperatura programada



Nota: Elaboración propia, 2019.


7.13. Se van a mostrar los valores programados en sus respectivas pantallas como números fijos (sin parpadear).



Ilustración 23. Valores programados

Nota: Elaboración propia, 2019.

7.14. Ya el equipo está listo para utilizar.

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 19 de 28

7.15. Presione el botón Preset/Real para pasar al modo real.

Ilustración 24. Presión del botón Preseat/Real



Nota: Elaboración propia, 2019.

7.16. Presione la tecla Heat; para que el equipo inicie con el calentamiento para alcanzar la temperatura programada, se mostrará una luz que así lo indica.

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 20 de 28

Ilustración 25. Presión del botón Heat




Nota: Elaboración propia, 2019.

7.17. Cuando la temperatura del baño esté al valor programada, ya que se puede utilizar el equipo. No se entiende 7.17, Creo que es así: Cuando la temperatura del baño esté programada, ya se puede utilizar el equipAgregue la forma farmacéutica y, uno seguido del otro lo más rápido posible, los botones Run y Time. Las luces indicadoras de status se encienden.

7.18. El equipo debe iniciar la corrida, y se va a detener automáticamente al finalizar el tiempo programado dando una señal de alerta sonora.

Nota:

El equipo tiene protocolos programados, correspondientes a condiciones descritas en la Farmacopea para cada monografía. Para utilizar esta herramienta, en el modo de programación digite el código correspondiente a las condiciones de trabajo (estos códigos se encuentran en este instructivo, como 9.1. Protocolos programados).

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 21 de 28

8. DOCUMENTOS RELACIONADOS

8.1. Manual de uso del fabricante del equipo.

9. ANEXOS

- a. Protocolos Programados.
- b. Introducción al disolutor.

10. BIBLIOGRAFÍA

LID-6 Dissolution Tester Manual

Rae.es. (2019). *Real Academia Española*. [online] Available at: <http://www.rae.es/>
[Accessed Feb. 16 2019].

9.1 PROTOCOLOS PROGRAMADOS

No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
001	Acidum salicylicum	2		37.0	50	10	00
						15	
						20	
						25	
						30	
002	Acidum salicylicum	1		37.0	100	10	01
						15	
						20	
						25	
						30	
003	Pyrimethamine tablets	2	500	37.0	75	45	35
004	Acetazolamide tablets	2	900	37.0	100	45	45
005	Acetylspiramycin tablets	1	900	37.0	100	45	45
006	Acetylspiramycin capsules	2	900	37.0	50	45	27
007	Diflunisal capsules	2	900	37.0	50	30	26
008	Diprophylline tablets	1	900	37.0	100	30	43
009	Triazolam tablets	3	200	37.0	75	30	33
010	Diethylstilbestrol tablets	3	250	37.0	100	45	45
011	Pentoxifylline sustained-release tablets	2	900	37.0	50	120	02
						360	
						720	
						960	
012	Enalapril maleate tablets/capsules	1	500	37.0	100	30	43
013	Chlorphenamine maleate tablets	3	250	37.0	50	45	27
014	Timolol maleate	3	150	37.0	100	30	43
015	Benorilate tablets	2	1000	37.0	90	45	39
016	Benorilate, pseudoephedrine hydrochloride and chlorphenamine maleate tablets	2	1000	37.0	75	45	35
017	Ubenimez capsules	3	100	37.0	75	30	33
			200				
018	Altmetamine tablets/capsules	1	900	37.0	100	30	43
019	Dihydroartemisinin tablets	3	250	37.0	50	30	26
020	Diclofenac sodium enteric-coated tablets	1	1000	37.0	100	120	20
						165	
021	Dipyridamole tablets	1	900	37.0	100	30	43
022	Magnesium salicylate tablets/capsules	2	900	37.0	50	45	27
023	Estazolam tablets	3	100	37.0	100	30	43
			200				
024	Proflumide tablets	2	900	37.0	100	30	43
025	Propylthiouracil tablets	1	900	37.0	100	30	43
026	Probenecid tablets	2	900	37.0	50	30	26
027	Levonorgestrel and quinestrol tablets	2	900	37.0	100	60	46
028	Levodopa tablets/capsules	1	900	37.0	100	30	43
029	Bumetanide tablets	1	900	37.0	100	30	43
030	Ibuprofen and pseudoephedrine hydrochloride tablets	1	900	37.0	120	30	49

Nota: LID-6. User's Manual, 2004.

No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
031	Ibuprofen tablets/capsules	1	900	37.0	120	30	49
032	Ibuprofen sustained release capsules	1	900	37.0	30	60	03
						120	
						240	
033	Primidone tablets	2	900	37.0	50	60	28
034	Carbamazepine tablets/capsules	2	1000	37.0	150	60	53
035	Carbinazole tablets	1	600	37.0	50	45	27
036	Carbidopa tablets	1	750	37.0	50	30	26
037	Captopril tablets	3	250	37.0	75	20	32
038	Captopril tablets	3	250	37.0	75	45	35
039	Carmofur tablets	1	1000	37.0	100	60	46
040	Folic acid tablets	1	900	37.0	100	45	45
041	Metildigoxin tablets	3	100	37.0	60	60	30
042	Mefenamic acid tablets/capsules	2	800	37.0	75	45	35
043	Mebendazole tablets	2	900	37.0	75	120	37
044	Tolbutamide tablets	2	900	37.0	75	30	33
045	Thiamphenicol capsules	1	900	37.0	100	45	45
046	Teimethoprim tablets	2	900	37.0	50	45	27
047	Metoclopramide tablets	1	500	37.0	100	30	43
048	Methotrexate tablets	2	900	37.0	50	45	27
049	Methyldopa tablets	1	900	37.0	100	45	45
050	Metronidazole tablets	1	900	37.0	100	30	43
051	Methyltestosterone tablets	2	500	37.0	100	45	45
052	Pefloxacin mesylate tablets/capsules	2	1000	37.0	50	45	27
053	Cefdinir capsules	2	900	37.0	50	30	26
054	Cefaclor tablets/capsules	1	900	37.0	100	30	43
055	Cefuroxime axetil tablets/capsules	2	900	37.0	55	15	04
						45	
056	Cefradine tablets	2	900	37.0	75	60	36
057	Cefuadine capsules	1	900	37.0	100	45	45
058	Cefalexin tablets/capsules	1	900	37.0	100	45	45
059	Cefadroxil tablets	2	900	37.0	50	30	26
060	Cefadroxil capsules	1	900	37.0	100	30	43
061	Stanozolol tablets	3	250	37.0	50	45	27
062	Sparfloxacin tablets	1	900	37.0	100	45	45
063	Sparfloxacin capsules	2	900	37.0	50	45	27
064	Nilestriol tablets	3	150	37.0	100	45	45
065	Nimodipine tablets/dispersible tablets/capsules	2	900	37.0	75	30	33
066	Nitrendipine tablets	2	900	37.0	100	60	46
067	Paracetamol tablets	1	1000	37.0	100	30	43
068	Paracetamol capsules	2	1000	37.0	50	45	27
069	Paracetamol granules	2	1000	37.0	50	30	26
070	Kitasamycin tablets	2	1000	37.0	75	45	35
071	Gemfibrozil capsules	2	900	37.0	50	45	27
072	Diazepam tablets	1	800	37.0	100	20	42
073	Digoxin tablets	3	250	37.0	100	60	46
074	Calcium folinate tablets	1	900	37.0	100	30	43
075	Calcium folinate capsules	1	900	37.0	100	30	43

No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
076	Cimetidine tablets	1	900	37.0	100	15	41
077	Cimetidine capsules	1	900	37.0	100	20	42
078	Griseofulvin tablets	2		37.0	100	60	46
079	Danazol capsules	2	1000	37.0	80	30	38
080	Sultamicillin tosilate tablets/capsules	3	150	37.0	50	30	26
		2	600				
			900				
081	Triamcinolone tablets	1	500	37.0	100	45	45
082	Moclobemide tablets	1	900	37.0	100	30	43
083	Moclobemide capsules	2	900	37.0	50	30	26
084	Warfarin sodium tablets	1	500	37.0	100	45	45
085	Mifepristone tablets	1	900	37.0	100	30	43
086	Amobarbital tablets	1	500	37.0	100	30	43
087	Iocarboxazid tablets	2	900	37.0	100	45	45
088	Isoniazid tablets	1	1000	37.0	100	30	43
089	Rifampin and isoniazid tablets	1	900	37.0	100	30	43
090	Rifampin and isoniazid capsules	2	900	37.0	50	30	26
091	Rifampin isoniazid and pyrazinamide tablets	1	900	37.0	100	30	43
092	Rifampin isoniazid and pyrazinamide capsules	2	900	37.0	50	30	26
093	Erythromycin enteric-coated tablets	1	900	37.0	100	120	20
						165	
094	Melemycin tablets	1	900	37.0	100	30	43
095	Fenbufen tablets	2	900	37.0	100	45	45
096	Fenbufen capsules	1	900	37.0	100	45	45
097	Amoxicillin and clavulanate potassium tablets	2	900	37.0	75	30	33
098	Clarithromycin tablets	1	900	37.0	100	30	43
099	Clarithromycin capsules	2	900	37.0	50	30	26
100	Nitrofurantoin enteric-coated tablets	2	1000	37.0	150	120	22
						120	
101	Furosemide tablets	2	1000	37.0	50	30	26
102	Piroxicam tablets	2	900	37.0	75	40	34
103	Pipemidic acid tablets/capsules	1	1000	37.0	100	30	43
104	Praziquantel tablets	2	900	37.0	50	60	28
105	Pyrazinamide tablets	2	900	37.0	50	45	27
106	Pyrazinamide capsules	1	900	37.0	100	30	43
107	Indapamide tablets	2	900	37.0	75	60	36
108	Indometacin enteric-coated tablets	1	1000	37.0	100	120	20
						165	
109	Indometacin capsules	2	900	37.0	100	45	45
110	Allopurinol tablets	2	1000	37.0	100	45	45
111	Reserpine tablets	2	900	37.0	100	30	43
112	Rifampicin tablets/capsules	2	900	37.0	50	45	27
113	Glutamic acid tablets	2	1000	37.0	100	45	45
114	Famciclovir tablets/capsules	1	900	37.0	100	30	43
115	Aspirin tablets	1	1000	37.0	100	30	43
116	Aspirin enteric-coated tablets	1	750	37.0	100	120	20
						165	
117	Aspirin enteric capsules	1	500	37.0	100	120	20

No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
						165	
118	Aciclovir tablets	2	900	37.0	50	30	26
119	Aciclovir capsules	1	900	37.0	100	30	43
120	Albendazole tablets	2	900	37.0	75	45	35
121	Azithromycin tablets/capsules	2	900	37.0	100	45	45
122	Azithromycin dispersible tablets	2	900	37.0	50	15	24
123	Amoxicillin tablets	2	900	37.0	75	30	33
124	Amoxicillin capsules	1	900	37.0	100	45	45
125	Atenolol tablets	2	1000	37.0	50	45	27
126	Alprazolam tablets	1	500	37.0	100	30	43
127	Piperazine ferulate tablets	1	1000	37.0	50	30	26
128	Sodium ferulate tablets	1	900	37.0	50	30	26
129	Artesunate tablets	2	1000	37.0	100	30	43
130	Phenoxyethylpenicillin potassium tablets	1	900	37.0	100	30	43
131	Phenobarbital tablets	2	900	37.0	50	45	27
132	Phenytoin sodium tablets	2	500	37.0	100	45	45
133	Pizotifen tablets	3	100	37.0	75	45	35
134	Perphenazine tablets	2	500	37.0	100	45	45
			1000	37.0			
135	Felodipine tablets	3	250	37.0	100	30	43
136	Roxithromycin tablets/dispersible tablets/capsules	1	600	37.0	100	45	45
			900	37.0			
137	Rotundine tablets	1	900	37.0	100	45	45
138	Etacrynic acid tablets	2	900	37.0	50	45	27
139	Erythromycin estolate tablets	2	900	37.0	75	45	35
140	Erythromycin tsrolate capsules	2	900	37.0	75	45	35
		3	250	37.0	50	45	27
141	Enoxacin tablets/capsules	1	900	37.0	100	30	43
142	Famotidine tablets	1	900	37.0	100	30	43
143	Famotidine capsules	1	900	37.0	50	30	26
144	Bulleyacnitine A tablets	3	100	37.0	100	20	42
145	Dimenhydrinate tablets	2	900	37.0	50	45	27
146	Theophylline sustained-release tablets	2	900	37.0	50	120	05
						360	
						720	
147	Tamoxifen citrate tablets	2	1000	37.0	100	30	43
148	Zinc citrate tablets	1	1000	37.0	100	30	43
149	Clomifene citrate tablets	1	1000	37.0	100	45	45
150	Sulfasalazine enteric-coated tablets	1	1000	37.0	100	120	21
						180	
151	Fleroxacin tablets/capsules	1	900	37.0	75	30	33
152	Haloperidol tablets	3	200	37.0	75	45	35
153	Fluconazole tablets/capsules	1	500	37.0	100	45	45
			1000				
154	Hydrocortisone tablets	2	900	37.0	50	30	26
155	Hydrochlorothiazide tablets	1	1000	37.0	150	30	52
156	Compound captopril tablets	1	1000	37.0	150	30	52
157	Compound furosemide tablets	2	900	37.0	50	30	26

No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
158	Compound norethisterone tablets	3	200	37.0	100	60	46
159	Compound amiloride hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	30	43
160	Compound sulfamethoxazole tablets	2	900	37.0	75	30	33
161	Pediatric compound sulfamethoxazole tablets	2	500	37.0	75	30	33
162	Ethambutol hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	45	45
163	Metformin hydrochloride tablets	1	1000	37.0	100	45	45
164	Trifluoperazine hydrochloride tablets	1	900	37.0	50	45	27
		3	200				
165	Berberine hydrochloride tablets/capsules	1	1000	37.0	120	45	50
166	Maprotiline hydrochloride tablets	1	500	37.0	100	20	42
167	Procaterol hydrochloride tablets	3	100	37.0	70	10	31
168	Imipramine hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	45	45
169	Levamisole Hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	30	43
170	levamisole Hydrochloride entercoated tablets	1	750	37.0	100	60	46
171	Bucinnazine hydrochloride tablets	1	900	37.0	75	30	33
172	Tetracycline hydrochloride tablets	2	900	37.0	100	60	46
173	Tetracycline hydrochloride capsules	2	900	37.0	75	60	36
174	Diltiazem hydrochloride tablets	2	900	37.0	75	30	06
						180	
175	Difenidol hydrochloride tablets	2	900	37.0	50	30	26
176	Tramadol hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	10	40
177	Tramadol hydrochloride capsules	1	900	37.0	100	20	42
178	Tramadol hydrochloride sustained-release tablets	1	900	37.0	100	60	07
						124	
						240	
						480	
179	Morphine hydrochloride tablets	3	125	37.0	50	30	26
			250				
180	Morphine hydrochloride sustained-release tablets	1	500	37.0	50	60	08
						120	
						180	
						240	
						300	
181	Valacyclovir hydrochloride tablets/capsules	1	900	37.0	50	45	27
182	Doxycycline hyclate tablets/capsules	2	900	37.0	50	45	27
183	Doxepin hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	45	45
184	Minocycline hydrochloride tablets/capsules	2	900	37.0	50	45	27
185	Promethazine hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	45	45
186	Amiloride hydrochloride tablets	2	900	37.0	50	30	26
187	Amitriptyline hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	45	45
188	Ciprofloxacin hydrochloride tablets/capsules	2	900	37.0	50	30	26
189	Diphenhydramine hydrochloride tablets	1	500	37.0	100	45	45
190	Nefopam hydrochloride tablets	2	1000	37.0	50	45	27
191	Ondansetron hydrochloride tablete	2	500	37.0	50	30	26
			1000				
192	Paroxetine hydrochloride tablets	2	1000	37.0	50	45	27
193	Hydralazine hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	30	43
194	Hydralazine hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	60	46

Nota: LID-6. User's Manual, 2004.

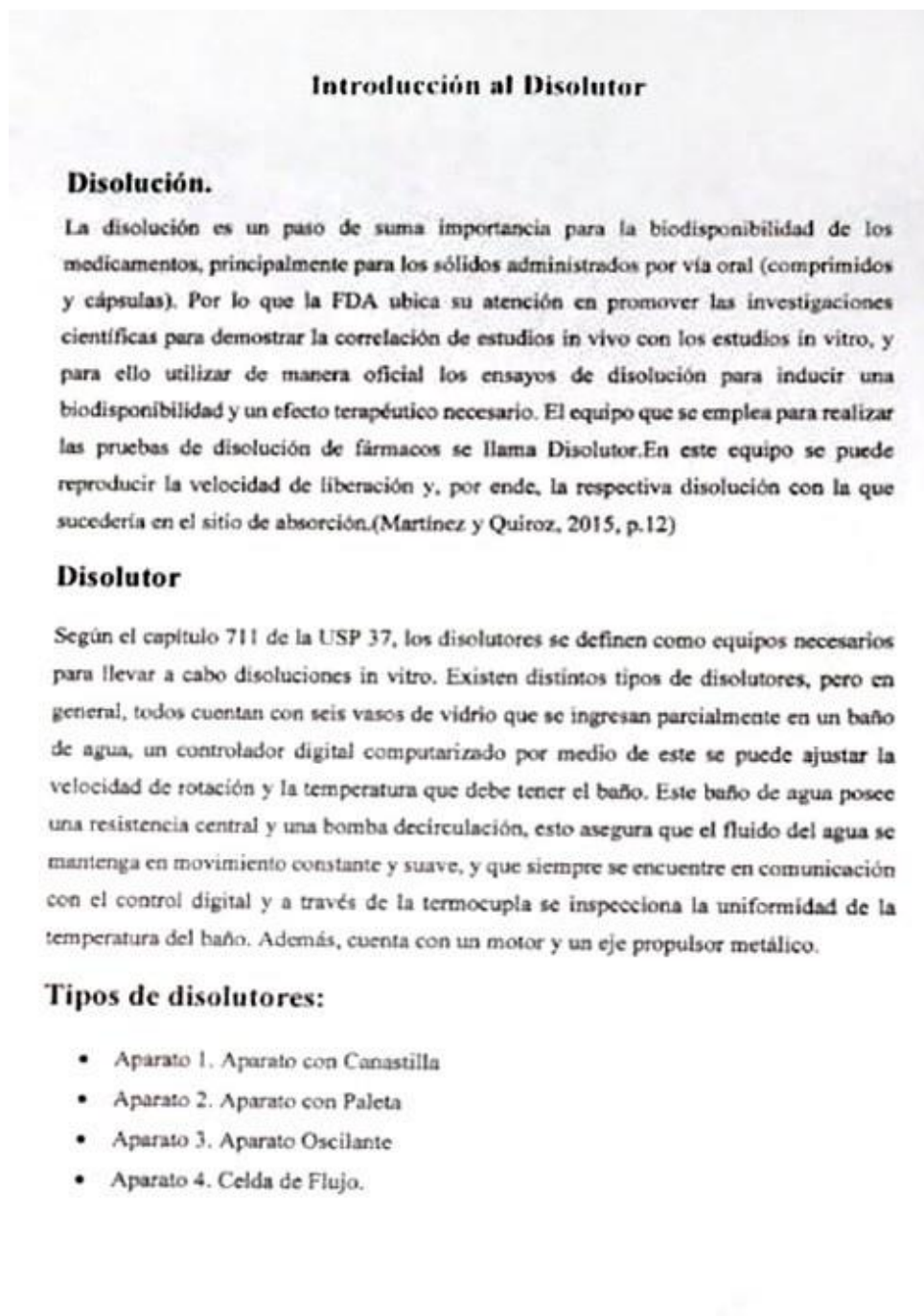
No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
195	Prazosin hydrochloride tablets	2	500	37.0	75	30	33
196	Pethidine hydrochloride tablets	3	100	37.0	100	40	44
197	Flunarizine hydrochloride capsules	1	600	37.0	100	30	43
198	Metacycline hydrochloride tablets/capsules	2	900	37.0	60	45	29
199	Lofexidine hydrochloride tablets	3	150	37.0	100	60	46
200	Loperamide hydrochloride capsules	3	150	37.0	100	45	45
201	Moracizine hydrochloride tablets	1	1000	37.0	50	60	28
202	Ambroxol hydrochloride tablets	2	900	37.0	75	30	33
203	Ambroxol hydrochloride capsules	1	900	37.0	100	30	43
204	Ambroxol hydrochloride sustained-release capsules	2	1000	37.0	50	60	19
						120	
205	Verapamil hydrochloride tablets	2	900	37.0	50	45	27
206	Verapamil hydrochloride sustained-release tablets	2	1000	37.0	50	120	09
						360	
						720	
207	Thioridazine hydrochloride tablets	1	1000	37.0	100	60	46
208	Chlorpromazine hydrochloride tablets	1	1000	37.0	100	30	43
209	Propranolol hydrochloride tablets	1	1000	37.0	100	30	43
210	Procainamide hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	75	47
211	Ranitidine hydrochloride tablets	2	900	37.0	50	45	27
212	Papaverine hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	30	43
213	Cyproheptadine hydrochloride tablets	3	150	37.0	75	45	35
214	Ticlopidine hydrochloride tablets	1	900	37.0	100	45	45
215	Ticlopidene hydrochloride capsules	1	500	37.0	100	30	43
			1000				
216	Cinnarizine tablets	1	1000	37.0	100	45	45
217	Cinnarizine capsules	1	1000	37.0	100	45	45
218	Glibenclamide tablets	3	250	37.0	75	45	35
219	Gliclazide tablets	1	1000	37.0	150	60	10
						180	
220	Glipizide tablets	1	500	37.0	100	30	43
221	Glipizide capsules	3	125	37.0	100	45	45
			250				
222	Gliquidone tablets	2	500	37.0	75	45	35
223	Glycopyrrolate tablets	1	500	37.0	50	45	27
224	Ofloxacin tablets/capsules	1	900	37.0	50	30	26
225	Tranexamic acid tablets	1	1000	37.0	100	15	41
226	Dapsone tablets	1	1000	37.0	100	60	46
227	Triamterene tablets	1	900	37.0	100	45	45
228	Aminophylline tablets	1	800	37.0	100	10	40
229	Aminophylline sustained-release tablets	1	1000	37.0	50	120	11
						240	
						360	
230	Paracetamol and codeine phosphate tablets (I)	1	900	37.0	100	30	43
231	Paracetamol and codeine phosphate tablets (II)	1	900	37.0	100	30	43
232	Aminoglutethimide tablets	1	1000	37.0	100	30	43
233	Betamethasone tablets	2	900	37.0	50	45	27
234	Nicotinic acid tablets	1	900	37.0	100	20	42

No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
235	Metoprolol tartrate tablets	1	500	37.0	100	30	43
			900				
236	Metoprolol tartrate sustained-release tablets	2	900	37.0	50	60	12
						240	
						480	
237	Norfloxacin capsules	2	1000	37.0	50	45	27
238	Naproxen tablets/capsules	1	900	37.0	100	45	45
239	Naproxen and codeine phosphate tablets	1	900	37.0	100	30	43
240	Paracetamol and caffeine tablets	2	900	37.0	100	30	43
241	Aspirin, heavy suspension carbonate and dicyclanilaminopyrimidinacetate tablets	1	1000	37.0	100	30	43
242	Tretinoin tablets	2	900	37.0	100	45	45
243	Vitamin B2 tablets	1	600	37.0	100	20	42
244	Erythromycin ethylsuccinate tablets/dispersible tablets/capsules	2	900	37.0	50	30	26
245	Tegafur tablets	2	1000	37.0	50	45	27
246	Tegafur capsules	2	1000	37.0	75	45	35
247	Tinidazole tablets	1	900	37.0	100	30	43
248	Tinidazole capsules	1	900	37.0	100	30	43
249	Calcium gluconate tablets	2	900	37.0	50	45	27
250	Zinc gluconate tablets	1	1000	37.0	100	30	43
251	Erythromycin stearate tablets	1	1000	37.0	100	45	45
252	Erythromycin stearate capsules	1	900	37.0	100	45	45
253	Nifedipine tablets	2	900	37.0	120	60	51
254	Isosorbide dinitrate tablets	2	500	37.0	75	45	35
255	Tioguanine tablets	2	900	37.0	50	45	27
256	Azathioprine tablets	2	900	37.0	50	30	26
257	Ferrous sulfate sustained-release tablets	1	900	37.0	100	120	13
						360	
258	Morphine sulfate sustained-release tablets	2	900	37.0	100	60	14
						120	
						180	
						240	
						300	
						360	
259	Gentamycin sulfate sustained-release tablets	1	?	37.0	100	120	15
						240	
						360	
260	Salbutamol sulfate sustained-release tablets	3	250	37.0	100	120	16
						240	
						480	
261	Salbutamol sulfate sustained-release capsules	2	500	37.0	100	60	17
						240	
						480	
262	Quinidine sulfate tablets	1	900	37.0	100	45	45
263	Potassium chloride sustained-release tablets	2	900	37.0	50	120	18
						240	
						480	
264	Diclofenac sodium and codeine phosphate tablets	2	500	37.0	100	45	45
265	Colxacillin sodium capsules	1	900	37.0	100	45	45

No.	PHARMACEUTICAL NAME	MODE	VOLUME ml	TEMP °C	SPEED rpm	TIME min	CODE
266	Clonazepam tablets	2	900	37.0	100	60	46
267	Clozapine tablets	1	1000	37.0	100	30	43
268	Chlordiazepoxide tablets	1	800	37.0	100	30	43
269	Chloramphenicol tablets/capsules	1	900	37.0	100	30	43
270	Chlortalidone tablets	2	900	37.0	100	60	46
271	Oxazepam tablets	2	1000	37.0	50	60	28
272	Oxaprozin enteric-coated tablets/capsules	1	1000	37.0	100	120	20
						165	
273	Omeprazole enteric-coated tablets/capsules	1	500	37.0	100	120	20
						165	
274	Sulpiride tablets	1	900	37.0	50	20	25
		3	100				
275	Dulinda tablets	2	900	37.0	50	45	27
276	Clemastine fumarate tablets	2	500	37.0	50	30	26
277	Ketotifen fumarate tablets/capsules	3	200	37.0	75	30	33
278	Mercaptopurine tablets	2	900	37.0	100	45	45
279	Artemether capsules	2	500	37.0	100	60	46
			1000				
280	Ketoprofen enteric-coated capsules	1	750	37.0	100	120	21
						165	
281	Carbocisteine tablets	1	1000	37.0	100	30	43
282	Pyridostigmine bromide tablets	2	900	37.0	100	60	46
283	Lithium carbonate tablets	1	900	37.0	100	30	43
284	Lithium carbonate sustained-release tablets	1	1000	37.0	150	180	23
						180	
285	Zinc aceexamate capsules	1	900	37.0	100	30	43
286	Megesterol acetate tablets	3	200	37.0	75	60	36
287	Prednisone acetate tablets	2	600	37.0	100	45	45
288	Sulfadiazine tablets	2	100	37.0	100	60	46
289	Ligustrazine phosphate tablets	1	900	37.0	100	45	45
290	Ligustrazine phosphate capsules	1	900	37.0	100	20	42
291	Codeine phosphate tablets	1	900	37.0	100	20	42
292	Primaquine phosphate tablets	1	900	37.0	100	60	46
293	Chloroquine phosphate tablets	1	1000	37.0	100	45	45
294	Fosfomicin calcium tablets/capsules	2	1000	37.0	75	30	33
295	Spirolactone tablets	2	1000	37.0	75	60	36
296	Spirolactone capsules	2	1000	37.0	100	60	46

Universidad Internacional de las Américas	
Instructivo	
Título: Disolutor DIL-6	Rige desde: Abril, 2019
	Página: 30 de 28

9.2 INTRODUCCIÓN AL DISOLUTOR



Nota: Elaboración propia, 2019.