

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER UNIVERSITARIO EN BIOTECNOLOGÍA Y BIOINGENIERÍA

CURSO 2023-2024

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

Estudio Comparativo de Disolución de Formulaciones de
Atorvastatina/Ezetimiba: Evaluación Integral mediante
Simulador Gastrointestinal

Autor: Anis Belhocine

Tutor académico: Prof. Dr Alejandro Ruiz-Picazo;

Co-tutor: Isabel González-Alvarez; Marival Bermejo Sanz

D. ALEJANDRO RUIZ PICAZO, Doctor y Profesor Ayudante Doctor del área de Farmacia y tecnología Farmacéutica de la Universidad Miguel Hernández de Elche.

CERTIFICA

Que el presente trabajo titulado:

“ESTUDIO COMPARATIVO DE DISOLUCIÓN DE FORMULACIONES DE
ATROVASTATINA/EZETIMIBA: EVALUACIÓN INTEGRAL MEDIANTE SIMULADOR
GASTROINTESTINAL”

y que constituye la Memoria del Trabajo Fin de Máster en Biotecnología y Bioingeniería, que

presenta:

D. ANIS BELHOCINE

ha sido realizado bajo su supervisión en el Departamento de Ingeniería, cumpliendo todos los requisitos necesarios.

Y para que así conste, se expide y firma el presente certificado en Elche a 21 de junio de 2024

Fdo.: Prof. Alejandro Ruiz Picazo

Agradecimientos

Quiero expresar mi profunda gratitud a la Universidad Miguel Hernández por haberme recibido en su campus y permitirme conocer a personas maravillosas. En primer lugar, agradezco a mi tutor Alejandro Picazo Ruiz, un tutor extraordinario con una paciencia y amabilidad inestimables. Me ha formado, ayudado y apoyado en los buenos y malos momentos. Mil gracias por acompañarme a lo largo de este año.

También agradezco a mis dos co-tutores, Isabel González-Alvarez y Marival Bermejo Sanz, por su valiosa ayuda. Un gran agradecimiento también a Irene y Rubén, quienes me ayudaron en el laboratorio. Su colaboración siempre ha sido sinónimo de felicidad.

No olvido a las increíbles personas que conocí en mi promoción de biotecnología y bioingeniería. Su ayuda fue indispensable.

Quiero expresar mi gratitud a mis queridos padres, gracias a quienes me he convertido en el hombre que soy hoy. Mi querido padre, Abdenour, has sido mi pilar, aquel que siempre me ha apoyado con una fuerza inquebrantable. Cada día me has mostrado lo que significa ser una persona de valor, llena de coraje y determinación. Tu apoyo constante y tus sabios consejos han sido un regalo precioso que siempre atesoraré.

Mamá Leila, eres mi luz, la que ha iluminado cada camino oscuro de mi vida. Con tu ternura infinita y tu amor incondicional, me has enseñado compasión y perseverancia. Cada victoria que celebro hoy es resultado de tu dedicación y sacrificios silenciosos. Te amo profundamente y te estoy infinitamente agradecido por todo lo que has sacrificado para verme crecer y tener éxito.

A mi hermano pequeño Ayemen, mi rayo de sol, y a mi hermana Syla, mi estrella radiante, gracias de corazón por tu constante presencia y apoyo inquebrantable. Han sido cómplices y mi inspiración. Cada etapa de mi vida ha sido enriquecida por tu generosidad y bondad. Estoy profundamente agradecido por todo lo que hacen por mí.

A mi tía Lynda, que es más que una tía para mí, eres mi segunda madre. Gracias por tu constante ánimo y consejos. Tu apoyo ha sido una bendición que nunca olvidaré.

A mi abuela Anissa, gracias por tu amor infinito y tu apoyo a lo largo de todas las estaciones de mi vida. Tu sabiduría y cariño son tesoros que llevo en mi corazón con gratitud infinita.

A mis tíos Hakim y Karim, y mi tía Samia, gracias por su sincero afecto y apoyo constante.

A Tata Mina, a quien tanto aprecio, quería agradecerte sinceramente. Tu amabilidad y apoyo son realmente valiosos para mí. Gracias por todo lo que haces por nuestra familia y por mí personalmente.

Achraf, mi amigo, siempre está ahí a mi lado. Te agradezco infinitamente por todo.

Gracias a mis amigos de Argelia, de mi promoción de máster en bioquímica e inmunología, por su aliento a pesar de la distancia que nos separa. Melina, Zahra, Manel, Soumia, Zino, Rachid, Guapo, Anis, Karim, Rayen, hemos compartido momentos inolvidables juntos y construidos recuerdos que perdurarán toda la vida. Su amistad es un regalo precioso y estoy agradecido de tenerlos a mi lado, nunca los olvidaré.

Quiero agradecer de corazón a Smail, Soumia, Hanan Benzema 90' por su constante apoyo y presencia hasta el último minuto, lo cual fue de gran ayuda para el éxito de este trabajo.

Finalmente, un gran agradecimiento a la pequeña familia Doumane: tata Soumia, Malek, Romaiassa, Douaa y Serine, ustedes son como una segunda familia para mí. Gracias por la inmensa alegría que traen a mi vida.



Resumen:

Este estudio comparativo se centra en tres formulaciones de medicamentos que contienen atorvastatina (80 mg) y ezetimiba (10 mg), evaluadas mediante un simulador gastrointestinal (GIS). El GIS reproduce de forma dinámica las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, lo que permite una simulación más precisa de las variaciones de pH y otros parámetros durante la digestión. El objetivo es comprender la reacción de las diferentes formulaciones en entornos simulados, lo que puede tener implicaciones importantes para su eficacia terapéutica y su seguridad al administrarse por vía oral. Los resultados muestran que el GIS con medios biorrelevantes produjo resultados más cercanos a los datos *in vivo*, incluida una diferencia significativa entre una formulación problema (S001) y una referencia (REF), lo que sugiere que el GIS con estos medios puede ser un método valioso para predecir la disolución *in vivo* de medicamentos de clase 2 de la BCS y así mejorar la biodisponibilidad y la eficacia terapéutica.

Abstract :

This comparative study focuses on three formulations of medications containing atorvastatin (80 mg) and ezetimibe (10 mg), evaluated using a gastrointestinal simulator (GIS). The GIS dynamically replicates the physiological conditions of the gastrointestinal tract, allowing for a more accurate simulation of pH variations and other parameters during digestion. The aim is to understand the reaction of different formulations in simulated environments, which may have significant implications for their therapeutic efficacy and safety when administered orally. The results show that the GIS with biorelevant media yielded outcomes closer to *in vivo* data, including a significant difference between a tested formulation (S001) and a reference (REF), suggesting that GIS with these media could be a valuable method for predicting the *in vivo* dissolution of BCS class 2 drugs and thus improving bioavailability and therapeutic efficacy.

Palabras de clave:

Atorvastatina; Simulador gastrointestinal; Disolución; fármaco BCS clase 2.

Lista de figuras:

Figura 1. Los diferentes tipos de vías de inyección.....	8
Figura 2. Simulación de una curva de concentración de medicamento en función del tiempo para dos productos medicinales.....	13
Figura 3. Propiedades físicas del tracto gastrointestinal.....	14
Figura 4. Diagrama esquemático de los pasos y factores asociados con la absorción de medicamentos por vía oral.....	16
Figura 5. Las cuatro etapas de la farmacocinética representadas por el acrónimo ADME.....	19
Figura 6. The Biopharmaceutics Classification System (BCS).	20
Figura 7. Estructura de la atorvastatina	20
Figura 8. Esquema del GastrIntestinal Simulator (GIS)	23
Figura 9. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH2 ácido	30
Figura 10. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH2 ácido	31
Figura 11. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 a pH2 ácido	32
Figura 12. Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 a pH2 ácido	32
Figura 13. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH 6.8 (50mM)	33
Figura 14. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH 6.8 (50mM).....	34
Figura 15. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 a pH 6.8 (50Mm)	35
Figura 16. Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 a pH 6.8.....	36
Figura 17. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal...	37
Figura 18. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal.	38
Figura 19. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal.....	39
Figura 20. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF, S001 y T001 a pH 6.8.....	39
Figura 21. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.	40
Figura 22. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.	41
Figura 23. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.	42
Figura 24. Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 de todo el sistema GIS con los medios USP	43
Figura 25. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).....	44
Figura 26. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).....	45
Figura 27. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).....	46
Figura 28. Perfiles de disolución de Atorvastatina de lotes REF, S001 y T001 en el estómago	46
Figura 29. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).	47
Figura 30. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).	48
Figura 31. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).	49
Figura 32. Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 en el Duodeno 50	

Figura 33. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal ..	51
Figura 34. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal.....	52
Figura 35. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal.....	53
Figura 36. Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 en el Yeyuno ...	53
Figura 37. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.	54
Figura 38. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal	55
Figura 39. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.	56
Figura 40. Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 en todo el GIS.....	57

Lista de tablas:

Tabla 1. Tipos de comprimidos y sus descripciones	3
Tabla 2. Tipos de cápsulas y sus descripciones	4
Tabla 3. Resultados de los ensayos de bioequivalencia <i>in vivo</i>	24
Tabla 4. Contenido de los medios en los diferentes compartimentos que componen el GIS.....	25
Tabla 5. Composición de los medios utilizados en los experimentos del GIS.	26
Tabla 6. Origen y destino de los cuatro tubos implicados en el montaje del GIS.....	28
Tabla 7. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH 2 ácido.....	29
Tabla 8. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH 2 ácido.....	30
Tabla 9. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 a pH 2 ácido	31
Tabla 10. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH6,8.....	33
Tabla 11. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH6,8.....	34
Tabla 12. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 a pH6,8.....	35
Tabla 13. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal	36
Tabla 14. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal.	37
Tabla 15. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal.	38
Tabla 16. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos.....	40
Tabla 17. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal	41
Tabla 18. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.	42
Tabla 19. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).....	43
Tabla 20. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).....	44

Tabla 21. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).....	45
Tabla 22. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).	47
Tabla 23. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).	48
Tabla 24. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF)	49
Tabla 25. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal.	50
Tabla 26. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal.	51
Tabla 27. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal.	52
Tabla 28. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal..	54
Tabla 29. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.	55
Tabla 30. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal..	56
Tabla 31. Resultados del cálculo de F2 con los datos del total disuelto en el GIS.	57

ÍNDICE

I.	Introducción.....	1
I.1	Definición de un medicamento.....	2
I.2	Composición de un medicamento	2
I.2.1	Principios activos (sustancias activas).....	2
I.2.2	Excipientes (sustancias no activas)	2
I.3	Formas farmacéuticas (o formas galénicas)	3
I.3.1	Formas sólidas.....	3
I.3.2	Formas semisólidas	5
I.3.3	Formas líquidas	6
I.3.4	Formas gaseosas.....	6
I.4	Vías de administración de un medicamento	6
I.4.1	Vía oral	7
I.4.2	Vía sublingual y bucal	7
I.4.3	Vía inyectable	7
I.4.4	Vía cutánea.....	8
I.4.5	Vía transdérmica	8
I.4.6	Vía rectal	8
I.4.7	Vía vaginal	9
I.4.8	Vía ocular	9
I.4.9	Vía auricular	9
I.4.10	Vía nasal	9
I.4.11	Inhalación.....	9
I.4.12	Nebulización.....	9
I.5	Medicamentos Innovadores y genéricos.....	10
I.5.1	Medicamento Innovador (de referencia).....	10
I.5.2	Medicamento genérico.....	10
I.6	Bioequivalencia de los medicamentos genéricos.....	11
I.7	Destino del medicamento en el organismo.....	14
I.7.1	Farmacocinética (sistema ADME)	15
I.7.1.1	Fase de absorción.....	15
I.7.1.2	Fase de distribución	16
I.7.1.3	Fase de metabolismo	17
I.7.1.4	Fase de eliminación	18

I.8	La clasificación BCS Biopharmaceutics Classification System	19
I.9	ATORVASTAINA	20
I.10	Proceso de Disolución.....	21
I.10.1	La determinación de las cinéticas de disolución	21
I.10.2	La disolución	21
I.10.3	El estudio de la disponibilidad <i>in vitro</i> - Ensayo de cinética de disolución	22
I.10.4	El Simulador Gastrointestinal (GIS).....	22
I.10.4.1	Medios de disolución	23
II.	Procedimiento experimental	24
II.1	Atorvastatina/Ezetimiba	24
II.2	Gastro intestinal simulator (GIS).....	24
II.2.1	Componentes del GIS	24
II.2.2	Funcionamiento del GIS	25
II.3	Preparación de los Medios de Disolución	25
II.4	Procedimiento Experimental para la prueba de Disolución <i>In Vitro</i>	27
III.	Resultados	29
III.1.1	Ensayo de disolución a pH2 ácido por el compartimiento gástrico	29
III.1.2	Ensayo de disolución a pH6.8 por el compartimiento duodenal	33
III.1.3	Ensayo de disolución del compartimiento yeyunal.....	36
III.1.4	Ensayo de disolución total.....	40
III.1.5	Ensayo de disolución a FaSSGF por el compartimiento gástrico	43
III.1.6	Ensayo de disolución a FaSSIF por el compartimiento duodenal	47
III.1.7	Ensayo de disolución del compartimiento yeyunal.....	50
III.1.8	Ensayo de disolución total.....	54
IV.	Discusión	58
V.	Conclusión	59

I. Introducción

Según el OMS, El primer producto farmacéutico sintético, es decir, la aspirina, se comercializó en 1897. Desde entonces, se han logrado avances increíbles en el campo de los medicamentos, que permiten tratar y prevenir una amplia gama de problemas de salud. En la actualidad, el mercado está lleno de miles de medicamentos capaces de prevenir, tratar y aliviar enfermedades que habrían sido mortales hace apenas unas generaciones. [1]

Un tratamiento tiene como objetivo hacer que un medicamento actúe en uno o varios sitios específicos en los tejidos. Normalmente, el medicamento debe de administrarse cerca del lugar de absorción (fase de liberación), a veces lejos del sitio donde debe actuar. Debe entrar en el torrente sanguíneo (fase de absorción) para ser transportado al sitio donde actuará (fase de distribución). Algunos medicamentos son modificados químicamente por el organismo (fase de metabolismo) antes de actuar; otros lo son posteriormente; y otros nunca son metabolizados. La etapa final consiste en excretar el medicamento y sus metabolitos (derivados) del organismo (fase de excreción).

Estos procesos cinéticos pueden ser afectados por varios factores, como el peso de las personas, sus características genéticas y su función renal o hepática. Las modificaciones relacionadas con la edad también pueden afectar la forma en que el organismo reacciona a los medicamentos [2].

El presente trabajo consiste en un estudio comparativo entre dos formulaciones de medicamentos que contienen atorvastatina (80 mg) y ezetimiba (10 mg) realizado en el laboratorio. Este estudio se centra en la evaluación de la disolución de estas formulaciones utilizando un simulador gastrointestinal (GIS). El GIS es un dispositivo que reproduce de manera dinámica las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, permitiendo así una simulación más precisa de las variaciones de pH y otros parámetros encontrados durante la digestión.

Al integrar compartimentos que representan el estómago y el intestino delgado, este enfoque proporciona una comprensión más profunda de la disolución de los medicamentos en condiciones que se asemejan a la realidad fisiológica. Esto también permite obtener predicciones más confiables sobre la biodisponibilidad y la eficacia de los medicamentos genéricos. El objetivo de este estudio es comprender cómo reaccionan las diferentes formulaciones en entornos fisiológicos simulados, lo que puede tener implicaciones importantes para su eficacia terapéutica y su seguridad cuando se administran por vía oral.

I.1 Definición de un medicamento

Un medicamento es cualquier sustancia o combinación de sustancias presentada como poseedora de propiedades para el tratamiento o la prevención de enfermedades en seres humanos o animales, o que puede ser utilizada con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas mediante la acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o para establecer un diagnóstico médico.[3]

I.2 Composición de un medicamento

En general, un medicamento puede contener principios activos y excipientes.

I.2.1 Principios activos (sustancias activas)

Un principio activo es cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a la fabricación de un medicamento y que, cuando se utilizan en su producción, se convierten en un componente activo de dicho medicamento destinado a ejercer una acción farmacológica, inmunológica o metabólica con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas, o para establecer un diagnóstico.[3]

I.2.2 Excipientes (sustancias no activas)

Los excipientes son sustancias inertes que se mezclan con uno o más principios activos para formar medicamentos, dándoles así consistencia, forma, sabor u otras cualidades que facilitan su dosificación y uso. Es el único componente que puede diferir al comparar un medicamento genérico con su equivalente de marca. [4,5]

Existe una clasificación de los diferentes excipientes comúnmente utilizados en los medicamentos más consumidos [5]:

- **Los aglutinantes:** mantienen todos los ingredientes de un comprimido, como almidones, azúcares y celulosas (como la hidroxipropil celulosa o la lactosa), también se utilizan azúcares alcohólicos como xilitol, sorbitol o maltitol.
- **Los diluyentes:** llenan el contenido de un comprimido o cápsula para obtener una presentación práctica para el consumo. La celulosa vegetal es un agente de relleno ampliamente utilizado en comprimidos o cápsulas de gelatina dura. El fosfato de calcio dibásico también es un agente de relleno popular para comprimidos. La harina de cártamo se utiliza comúnmente para cápsulas de gelatina blanda.
- **Los disgregantes:** se expanden y se disuelven al entrar en contacto con la humedad, lo que provoca la ruptura del comprimido en el tracto digestivo y libera los principios activos para su absorción.
- **Los lubricantes:** evitan que los ingredientes se aglomeren o se adhieran a las máquinas durante la fabricación. Los minerales comunes como talco o sílice, y las grasas esteroideas son los más frecuentes en la fabricación de comprimidos o cápsulas de gelatina dura.
- **Los recubrimientos:** protegen los ingredientes del comprimido del aire y la humedad y ayudan a que los comprimidos con sabores desagradables sean más fáciles de tragar. La mayoría de los comprimidos recubiertos tienen una capa de celulosa (fibras vegetales) sin alérgenos. Otros

materiales utilizados son polímeros sintéticos u otros polisacáridos. Según la velocidad de disolución de un recubrimiento, se puede determinar el sitio de liberación del principio activo.

- **Los edulcorantes:** hacen que los comprimidos sean más fáciles de tragar al darles un sabor más agradable.
- **Los aromas y colorantes:** mejoran las propiedades organolépticas y aumentan la adherencia terapéutica.

I.3 Formas farmacéuticas (o formas galénicas)

La forma farmacéutica es la forma física dada a un medicamento para facilitar su administración. Puede encontrarse en diferentes estados de la materia: sólidos, líquidos, gaseosos y semisólidos. Cada uno de estos estados ofrece diferentes formas de presentación del medicamento. Esto determina la vía de administración para que el medicamento llegue a un órgano específico y ejerza su función terapéutica.

[7,8]

I.3.1 Formas sólidas

- **Comprimidos**

Contienen uno o varios principios activos generalmente acompañados de excipientes apropiados y se administran por diferentes vías. Se preparan aplicando altas presiones sobre polvos o gránulos, utilizando equipos mecánicos con matrices y punzones adecuados. Hay varios tipos de comprimidos. [7,8]

Tabla 1. Tipos de comprimidos y sus descripciones

Tipos de comprimidos	Descripción
Comprimido con cubierta simple	En algunos casos, los comprimidos están recubiertas de azúcar (dragees) aplicadas con suspensiones acuosas, luego se pulen aplicando soluciones diluidas de cera en solventes (cloroformo o mezclas de polvos).
Comprimido con recubrimiento entérico/película entérica (liberación retardada)	Estos recubrimientos están destinados a retrasar la liberación del principio activo hasta que el comprimido haya pasado por el estómago, ya que puede ser destruido/inactivado por el ácido gástrico o puede irritar la mucosa gástrica.
Comprimido de liberación prolongada	Formulados de manera que la liberación del principio activo ocurra durante un período prolongado después de la administración.
Comprimido dispersable	Comprimidos sin recubrimiento o sin película protectora que pueden dispersarse en líquido antes de la administración y dar lugar a una dispersión homogénea.

- **Cápsulas**

Formas farmacéuticas en las que el principio activo y los excipientes están contenidos dentro de un receptáculo o una cubierta soluble apropiada. Las cubiertas de las cápsulas generalmente están hechas de gelatina. Sin embargo, también pueden fabricarse con polímeros de celulosa u otros materiales apropiados. La mayoría de las cápsulas están diseñadas para ser administradas por vía oral. [8]

Existen varios tipos de cápsulas [7,8]:

Tabla 2.Tipos de cápsulas y sus descripciones

Tipos de cápsulas	Descripción
<p>Cápsulas de liberación inmediata</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cápsula de gelatina dura: Cápsula de dos piezas compuesta por un cuerpo y una tapa. • Cápsula de gelatina blanda: Cápsula monobloque utilizada para la administración de un medicamento en forma de solución o suspensión. 	<p>Cápsulas en las cuales la velocidad de liberación del principio activo no ha sido intencionalmente modificada. Se debe especificar que la inclusión o exclusión de un agente disgregante no se interpreta como una modificación.</p>
<p>Cápsulas de liberación modificada</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cápsula de liberación prolongada (o controlada): Cápsula dura o blanda recubierta con cierto recubrimiento que permite la liberación de un medicamento o medicamentos durante un período prolongado después de su administración (reduciendo la frecuencia de dosificación convencional). • Cápsula de liberación retardada: Formuladas para incluir gránulos con un recubrimiento entérico que protege los principios activos sensibles al ácido gástrico o para evitar eventos adversos como la irritación. El principio activo se libera en un momento específico después de la administración. 	<p>Cápsulas que presentan un esquema de liberación de los principios activos que ha sido intencionalmente modificado en términos de velocidad, lugar o momento de la liberación del o de los principios activos, en comparación con lo observado en la forma farmacéutica de liberación inmediata del mismo principio activo.</p>

- **Polvos**

Sólidos o mezcla de sólidos finamente divididos destinados para uso interno o externo, pueden contener uno o varios principios activos y pueden ser mezclados con agua para administración oral o por inyección. Los polvos medicinales también pueden ser inhalados para administración pulmonar. Los polvos en aerosol también se utilizan para los pulmones y para aplicación tópica en forma de polvos para espolvorear.[9]

- **Supositorios y óvulos**

Para la inserción en el recto, la vagina o la uretra. Después de su inserción, se ablandan, se derriten y se dispersan o se disuelven en los líquidos de la cavidad.[10]

- **Sistemas transdérmicos (parches)**

Diseñados para administrar los principios activos a través de la piel sana hacia la circulación sistémica. Generalmente están compuestos por una capa externa (barrera), un reservorio para el principio activo, un adhesivo de contacto aplicado parcial o totalmente en el sistema (para fijar el sistema transdérmico a la superficie de la piel) y una capa protectora que se retira antes de aplicar el parche.[11]

- **Implantes**

Contienen un medicamento que se inserta en el cuerpo. Aseguran una liberación continua del principio activo de manera controlada. Los implantes se administran por vía parenteral (específicamente para la administración sistémica), por vía subcutánea o para su administración local y pueden colocarse en una región específica del cuerpo [12].

I.3.2 Formas semisólidas

Se trata de un grupo de preparaciones farmacéuticas muy heterogéneas, caracterizadas por su viscosidad superior a la del agua. Están destinadas a ser aplicadas sobre la piel o ciertas mucosas para ejercer una acción local o permitir la penetración de los medicamentos que contienen. La principal diferencia entre las diferentes formas semisólidas es el contenido de agua [13].

- **Cremas:** Son emulsiones de aceite en agua, lo que significa que están principalmente compuestas de agua con un componente oleoso. Son relativamente poco irritantes.
- **Pomadas:** Son oleosas y contienen muy poca agua. Las pomadas suelen ser más efectivas que las cremas para transportar los principios activos en la piel, la concentración de un medicamento dado es más potente que en una crema y son menos irritantes.
- **Geles:** Preparaciones densificadas a base de agua o alcohol y que no contienen aceite ni sustancias grasas. La absorción cutánea de los geles es menos importante que la de las preparaciones a base de aceite o materia grasa. Por lo tanto, a menudo son más eficaces para afecciones que requieren una absorción lenta, como el acné, la psoriasis del cuero cabelludo, etc. Los geles suelen ser relativamente irritantes en heridas abiertas y piel lesionada.

- **Lociones:** Emulsiones líquidas, más fluidas que otras formas semisólidas. Pueden contener conservantes como agentes antimicrobianos.
- **Jabones y champús medicinales:** Destinados a aplicación tópica en la piel o el cuero cabelludo, seguido de enjuague con agua. Los jabones y champús son emulsiones o composiciones tensioactivas que forman fácilmente espuma con la adición de agua seguida de frotamientos.

I.3.3 Formas líquidas

- **Aerosoles:** Estas son preparaciones que están envasadas bajo presión y contienen ingredientes terapéuticamente activos, así como un propelente que se libera al activar un sistema de válvula adecuado. El principio activo se libera en forma de nube de partículas finas o gotas; está destinado a una aplicación tópica en la piel, así como a una aplicación local en la nariz, la boca o los pulmones.
- **Soluciones:** Son preparaciones líquidas que contienen una o varias sustancias disueltas en un solvente o una mezcla adecuada de solventes miscibles entre sí. Dado que las moléculas en las soluciones están uniformemente dispersas, el uso de soluciones como forma farmacéutica generalmente garantiza una administración uniforme y precisa cuando se diluyen o se mezclan con otras soluciones.
- **Suspensiones:** Son preparaciones líquidas compuestas por partículas sólidas dispersas en una fase líquida en la cual las partículas no son solubles. Estos productos están diseñados para ser administrados por diversas vías como suspensiones orales, suspensiones inyectables, suspensiones tópicas, suspensiones oftálmicas y óticas. Algunas están listas para usar, mientras que otras se presentan en forma de mezclas de polvos para reconstituir antes de su uso, con el vehículo correspondiente.
- **Espray:** Forma farmacéutica en forma líquida que contiene un medicamento en solución o en suspensión diseñado para ser administrado en forma de nube de gotas, estas no están presurizadas.[14]

I.3.4 Formas gaseosas

Los gases medicinales son productos administrados directamente en forma de gas. Tienen una acción farmacológica directa o actúan como diluyente para otro gas medicinal. Los gases utilizados como excipientes para la administración de productos en aerosol, como adyuvantes en el envasado, o aquellos producidos por otras formas farmacéuticas, no están incluidos en esta definición.[15]

I.4 Vías de administración de un medicamento

La administración de medicamentos consiste en tomar un medicamento, sea cual sea la forma (vías de administración), para que pueda ejercer una acción local o una acción sistémica.[16]

La administración de un medicamento puede realizarse a través de varias vías:

I.4.1 Vía oral

Muchos medicamentos pueden administrarse por vía oral, incluidos líquidos, cápsulas o comprimidos. Es la vía más utilizada, ya que es la más práctica y, por lo general, la más segura y económica. Sin embargo, presenta limitaciones relacionadas con cómo el medicamento atraviesa el tracto digestivo; algunos medicamentos se absorben mal o de manera irregular, o son destruidos por la acidez y las enzimas digestivas en el estómago, lo que disminuye la cantidad del producto activo que llega al torrente sanguíneo.[16]

I.4.2 Vía sublingual y bucal

Algunos medicamentos se colocan debajo de la lengua (administración sublingual) o entre las encías y los dientes (administración bucal) para ser absorbidos directamente por los pequeños vasos sanguíneos debajo de la lengua. Estos medicamentos no se tragan. Sin embargo, la mayoría de los medicamentos no pueden administrarse por esta vía, ya que se absorberían de manera incompleta o irregular. .[16]

I.4.3 Vía inyectable

La administración mediante inyección (administración parenteral) incluye las siguientes vías:

- **Subcutánea (debajo de la piel):** Una aguja se introduce en el tejido adiposo justo debajo de la piel. Una vez inyectado, el medicamento puede penetrar en los vasos sanguíneos de pequeño diámetro (capilares) y ser transportado por la circulación sanguínea, o puede llegar a la circulación a través de los vasos linfáticos. Algunos medicamentos, como los progestágenos utilizados como anticonceptivos, pueden administrarse mediante la inserción de cápsulas de plástico debajo de la piel (implantes). Sin embargo, su uso es poco frecuente.
- **Intramuscular (en el músculo):** Se prefiere cuando es necesario administrar volúmenes más grandes de medicamentos. Se utiliza una aguja más larga para alcanzar los músculos ubicados debajo de la piel y la grasa. Los medicamentos suelen inyectarse en el músculo del brazo, muslo o glúteo. La velocidad de absorción del medicamento en la circulación sanguínea depende en parte del flujo sanguíneo en el músculo: cuanto más bajo sea el flujo sanguíneo, más lenta será la absorción.
- **Intravenoso (en una vena):** En este caso, se introduce una aguja directamente en una vena. Una solución que contiene el medicamento puede administrarse en bolo o mediante infusión continua. A veces puede ser difícil de practicar porque puede ser complicado insertar la aguja o el catéter en una vena, especialmente en personas obesas. La dosis del medicamento es precisa y se administra de manera rápida y controlada en todo el organismo. Sin embargo, el medicamento puede causar efectos secundarios no deseados, por lo que es necesario monitorear al paciente cuidadosamente. Además, el efecto de un medicamento administrado por vía intravenosa tiende a durar menos tiempo. .

- **Intratecal (alrededor de la médula espinal):** Se introduce una aguja entre dos vértebras lumbares en el espacio alrededor de la médula espinal. El medicamento se inyecta en el canal raquídeo. A menudo se realiza una pequeña anestesia local alrededor del sitio de la inyección. Este método de administración se utiliza cuando se espera un efecto rápido o local del medicamento en el cerebro, médula espinal o meninges, por ejemplo, para tratar infecciones en estas estructuras.[16]

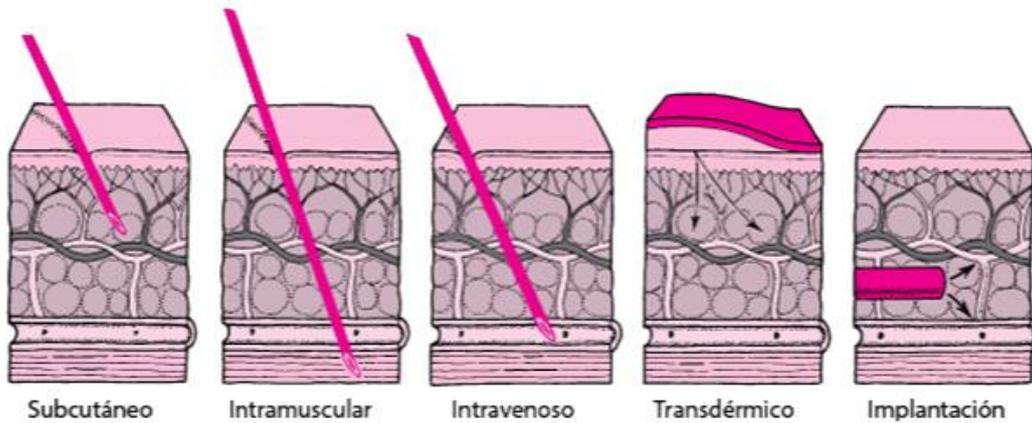


Figura 1. Los diferentes tipos de vías de inyección.[16]

I.4.4 Vía cutánea

Los medicamentos aplicados en la piel se utilizan generalmente por su efecto local, especialmente para el tratamiento de trastornos cutáneos superficiales como psoriasis, eczema, infecciones de la piel (virales, bacterianas o micóticas), etc. El medicamento se mezcla con sustancias inactivas y, según la consistencia de estas últimas, la forma puede ser una pomada, crema, loción, solución, polvo o gel. .[16]

I.4.5 Vía transdérmica

Algunos medicamentos se administran a todo el organismo mediante parches aplicados en la piel. Estos medicamentos a veces se mezclan con sustancias químicas (como alcohol) cuyo efecto es aumentar la penetración a través de la piel para alcanzar la circulación sanguínea sin necesidad de inyección. El medicamento puede administrarse lentamente y de manera continua durante varias horas o días, e incluso durante períodos más prolongados. Sin embargo, los parches a veces pueden irritar la piel. Su uso también está limitado por la velocidad a la que el medicamento puede penetrar en la piel. .[16]

I.4.6 Vía rectal

Los medicamentos se presentan en forma de supositorio. Se mezclan con una sustancia cerosa que se disuelve o se licúa después de ser introducida en el recto. Dado que la pared del recto es delgada y está muy irrigada, el medicamento se absorbe rápidamente. Esta vía está indicada para personas que no pueden tomar medicamentos por vía oral debido a dificultades para tragar o que están sujetas a restricciones dietéticas, como suele ser el caso antes o después de una cirugía. .[16]

I.4.7 Vía vaginal

Algunos medicamentos pueden administrarse por vía vaginal en mujeres en forma de solución, cápsula, crema, gel u óvulo. El medicamento se absorbe lentamente a través de la pared vaginal. Esta vía se usa frecuentemente para administrar estrógenos a mujeres durante la menopausia para aliviar síntomas vaginales como sequedad, sensibilidad y enrojecimiento. **.[16]**

I.4.8 Vía ocular

Los medicamentos utilizados en el tratamiento de trastornos oculares pueden mezclarse con sustancias inactivas para crear soluciones, geles o pomadas que se pueden aplicar en el ojo. Tienen un efecto local (acción directa sobre los ojos) después de ser absorbidos por la córnea y la conjuntiva, y algunos de estos medicamentos penetran en la circulación sanguínea y pueden causar efectos secundarios no deseados en otras partes del organismo. **.[16]**

I.4.9 Vía auricular

Los medicamentos utilizados para tratar inflamaciones e infecciones en los oídos pueden aplicarse directamente en los oídos afectados. Las gotas óticas que contienen soluciones o suspensiones generalmente se aplican en el conducto auditivo externo. **.[16]**

I.4.10 Vía nasal

Para ser inhalado y absorbido por la delgada mucosa que recubre el tracto nasal, un medicamento debe administrarse en forma de pequeñas gotas pulverizadas en el aire. Una vez absorbido, el medicamento ingresa a la circulación sanguínea. Los medicamentos tomados por vía nasal suelen actuar rápidamente y algunos pueden irritar el tracto nasal. **.[16]**

I.4.11 Inhalación

Por lo general, este método se utiliza para administrar medicamentos que actúan específicamente en los pulmones, como los inhaladores de dosis medida para el asma (llamados inhaladores), y para la administración de gases utilizados en la anestesia general. Los medicamentos inhalados por la boca deben ser pulverizados en partículas más pequeñas que las administradas por vía nasal para que el medicamento pueda pasar por la tráquea y llegar a los pulmones. Una vez en el pulmón, son absorbidos en la circulación sanguínea. **.[16]**

I.4.12 Nebulización

Al igual que con la inhalación, los medicamentos administrados por nebulización deben transformarse en aerosol para llegar a los pulmones. La nebulización requiere el uso de dispositivos especiales, más comúnmente nebulizadores ultrasónicos o de chorro. Los efectos secundarios pueden incluir aquellos que ocurren cuando el medicamento se deposita directamente en los pulmones (como tos, sibilancias, dificultad para respirar e irritación pulmonar). El uso adecuado del dispositivo permite evitar los efectos secundarios. **.[16]**

I.5 Medicamentos Innovadores y genéricos

I.5.1 Medicamento Innovador (de referencia)

El producto innovador es un medicamento desarrollado mediante investigación clínica, lo que demuestra su seguridad y eficacia, y a menudo corresponde al innovador mundial.[17]

Cuando se descubre un medicamento, se le asigna un nombre químico que describe su estructura atómica o molecular. Una versión abreviada del nombre químico o un nombre de código se utilizan para referenciarlo fácilmente en el ámbito científico.

Cuando recibe la autorización de comercialización, otorgada por las autoridades sanitarias encargadas de garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos (en los Estados Unidos, la agencia oficial es la Administración de Alimentos y Medicamentos, FDA por sus siglas en inglés), se le asigna:

- Un nombre genérico (oficial) por un organismo oficial (el Consejo de Nombres Adoptados de los Estados Unidos, USAN, para los Estados Unidos).
- Un nombre comercial (patentado o marca registrada, nombre comercial), asignado por el laboratorio farmacéutico que solicita la autorización de comercialización.

Cuando un medicamento está protegido por una patente, el laboratorio lo comercializa bajo su nombre comercial. Las patentes le garantizan derechos exclusivos sobre el producto durante un período de 20 años. A veces, se pueden solicitar patentes complementarias para extender este período. Por lo general, pasan alrededor de 10 años desde el descubrimiento de un medicamento (a partir de la concesión de la patente) hasta que se autoriza su uso en humanos. Por lo tanto, el laboratorio solo tiene exclusividad en la comercialización del medicamento durante la mitad del período de la patente. [18]

I.5.2 Medicamento genérico

Según la Ley de Garantías y Uso Racional de Medicamentos y Productos Sanitarios de **julio de 2006 (LGURMPS)**, un medicamento genérico es "cualquier medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa de principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada mediante estudios apropiados de biodisponibilidad".

Es decir, un medicamento que tenga las mismas características farmacocinéticas, farmacodinámicas y terapéuticas que otro medicamento cuya patente ha caducado y que se denomina "medicamento de referencia". [19]

Cuando la validez de la patente llega a su término, otros laboratorios pueden producir y comercializar una versión genérica del medicamento aprobada por las autoridades reguladoras. Por lo general, comercializan su producto a un precio mucho más bajo que el del medicamento original, ya que el fabricante no necesita recuperar los costos de desarrollo del medicamento original y generalmente gasta mucho menos en comercialización. Un medicamento genérico puede ser comercializado bajo su nombre genérico o bajo un nombre comercial (medicamento genérico de marca), pero nunca bajo el nombre comercial utilizado por el titular de la patente del producto original.[19]

I.6 Bioequivalencia de los medicamentos genéricos

La bioequivalencia se define como la intercambiabilidad de dos especialidades farmacéuticas que contienen el mismo principio activo y una biodisponibilidad equivalente, es decir, implica la igualdad de los efectos biológicos de dos medicamentos, hasta el punto de poder ser intercambiados sin modificación significativa de sus efectos (terapéuticos y adversos).

Esta definición nos lleva a la biodisponibilidad, que se refiere a la cantidad de medicamento que alcanza la circulación sistémica en forma activa y a la velocidad a la que accede a ella, es decir, la fracción de medicamento capaz de llegar al sitio de acción. Depende de las características fisicoquímicas del principio activo, de los excipientes, del proceso de fabricación y conservación de la forma farmacéutica, pero también de las características intrínsecas del individuo, como la motilidad intestinal o el pH gástrico.

Cualquier modificación de uno de estos factores puede alterar tanto la cantidad total de principio activo absorbido como la velocidad a la que se absorbe. Si el medicamento se absorbe en mayor cantidad o más rápidamente, puede alcanzar niveles tóxicos. Y si el grado de absorción es menor o más lento, es posible que no se obtenga la respuesta terapéutica.

Por lo tanto, en el desarrollo de una especialidad farmacéutica genérica, aunque se trate del mismo principio activo, la misma dosis y la misma forma farmacéutica, estos factores pueden determinar una biodisponibilidad diferente a la del producto de referencia. La consecuencia inmediata sería que la sustitución del producto de referencia (de marca) por el genérico podría alterar la eficacia y/o la seguridad del medicamento.[20]

La exigencia de bioequivalencia adquiere el estatus de ley en la regulación de los medicamentos genéricos. La ley de medicamentos modificada por la **ley 13/1996 del 30 de diciembre**, conocida como "ley de acompañamiento del presupuesto", establece que la especialidad farmacéutica genérica debe demostrar una bioequivalencia terapéutica con la especialidad de referencia a través de los estudios de bioequivalencia correspondientes, para garantizar su intercambiabilidad con cualquier otra (respuesta terapéutica equivalente a ambos medicamentos).[19] Por lo tanto, los fabricantes deben realizar estudios para determinar si su versión es bioequivalente al medicamento original. Dado que el principio activo contenido en el medicamento genérico ya ha demostrado ser seguro y eficaz en los ensayos realizados con el medicamento de marca, los estudios de bioequivalencia tienen como objetivo demostrar que la versión genérica genera prácticamente los mismos niveles de medicamento en la sangre y requieren solo un número relativamente limitado (24 a 36) de voluntarios sanos.

El fabricante del medicamento de marca también debe demostrar la bioequivalencia del producto antes de que una nueva forma farmacéutica pueda ser comercializada. Por nueva forma farmacéutica, se entienden nuevas formas galénicas o de fuerza diferente a las de la especialidad existente, cualquier forma modificada o incluso nuevos medicamentos genéricos.[20]

Son las autoridades reguladoras las que establecen los estándares de bioequivalencia para las diferentes formas galénicas [21]. En los Estados Unidos, la FDA evalúa cualquier versión genérica de un medicamento. Aprueban un medicamento genérico si los estudios indican su bioequivalencia con la especialidad original comercializada. También se aseguran de que un nuevo medicamento genérico contenga la cantidad adecuada de principio activo, que se produzca según los criterios nacionales (Buenas Prácticas de Fabricación) y que la versión genérica difiera de su equivalente de marca en términos de tamaño, color y forma, como lo exige la regulación.[14]

Evaluación y procedimientos de autorización

La bioequivalencia se demuestra sobre la base de las curvas de concentraciones plasmáticas en función del tiempo, donde se comparan la tasa y la velocidad de absorción del/los principio(s) activo(s) del medicamento probado y del medicamento de referencia en un cierto número de sujetos sanos. Para ello, se utilizan los siguientes parámetros farmacocinéticos:

- El área bajo la curva de concentración plasmática del principio activo en función del tiempo (AUC), parámetro que mide la tasa de absorción;
- La concentración plasmática máxima del principio activo (C_{max}),
- El tiempo en el que se observa la concentración plasmática máxima (T_{max}), parámetro que mide la velocidad de absorción del principio activo.

La evaluación de estos datos se realiza mediante métodos estadísticos científicamente aceptados. Se comparan las medias de los parámetros farmacocinéticos de ambos medicamentos y se calculan los intervalos de confianza al 90 %. La bioequivalencia se demuestra si los intervalos de confianza de estos parámetros cinéticos se encuentran dentro de un rango del 80 al 125 %.[22]

En la práctica, en la gran mayoría de los casos, la bioequivalencia entre dos productos solo podrá demostrarse si los valores medios para el AUC y el C_{max} presentan una diferencia de menos del 5 % entre el producto probado y el producto de referencia. De hecho, debido a la variabilidad de la biodisponibilidad inherente a cada producto y al propio paciente, las diferencias de valores medios de más del 5 % pueden resultar en intervalos de confianza que exceden el rango del 80 al 125 %.

Para algunos principios activos y algunas formas farmacéuticas, la bioequivalencia y, por lo tanto, la equivalencia terapéutica puede ser aceptadas entre el medicamento probado y el medicamento de referencia sin necesidad de realizar un estudio de bioequivalencia *in vivo*; esto puede hacerse, por ejemplo, sobre la base de datos *in vitro*, siempre que el principio activo cumpla una serie de requisitos. Esto se conoce como bioexención. [23,24]

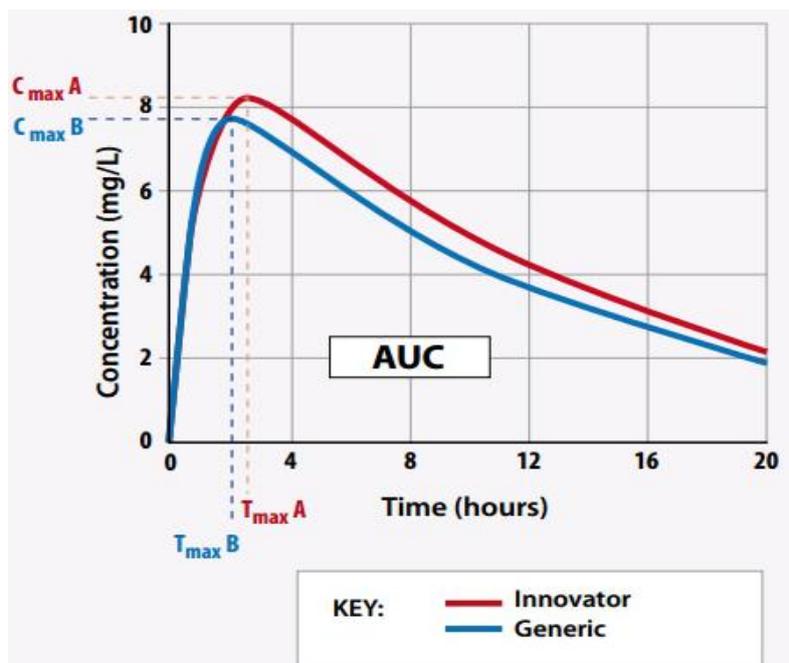


Figura 2. Simulación de una curva de concentración de principio activo en función del tiempo para dos productos medicinales. [24]

Casos especiales

- **Bioequivalencia de medicamentos con estrecho margen terapéutico**

Para ciertos medicamentos (como antiepilépticos, anticoagulantes orales, inmunosupresores, etc.), pequeñas diferencias en la dosis o concentraciones pueden resultar en fracasos terapéuticos y/o efectos adversos graves. Estos medicamentos se conocen como medicamentos con estrecho margen terapéutico, lo que significa que la diferencia entre la dosis tóxica y la dosis terapéutica es pequeña. La mayoría de estos medicamentos requieren monitoreo de la concentración en sangre para controlar e individualizar el tratamiento del paciente, es decir, "monitorización".

Cuando se trata de medicamentos con estrecho margen terapéutico, una pequeña diferencia en la cantidad disponible en el organismo puede tener consecuencias más graves que para otros medicamentos. Por lo tanto, se necesitan garantías estrictas sobre su bioequivalencia cuando se compara un medicamento genérico con uno original. [25]

Los expertos evalúan los medicamentos con estrecho margen terapéutico, tanto originales como genéricos, aplicando criterios adaptados, estrictos y rigurosos, que garanticen una eficacia, seguridad y calidad equivalentes a las de otros medicamentos. Se utilizan límites aún más estrechos. El rango estricto de 80 a 125 % utilizado habitualmente, en algunos casos, se reduce a 90-111 %. [26]

Sin embargo, en general, el "cambio terapéutico" entre medicamentos cuyos principios activos ofrecen un margen terapéutico estrecho no se recomienda (ya sea de genérico a original, de original a original, de genérico a genérico o de original a genérico), porque pequeñas fluctuaciones en las concentraciones

plasmáticas pueden resultar en diferencias en términos de eficacia y seguridad. Los medicamentos cuyas patentes han expirado no siempre tienen una versión genérica. A veces puede resultar demasiado difícil replicarlos o no hay evidencia suficiente para demostrar que el medicamento genérico actúa de manera idéntica a la especialidad original. En ocasiones, el mercado del medicamento es tan estrecho que no sería rentable producir otra versión. [27].

Cada año, la FDA publica y actualiza una guía sobre medicamentos intercambiables. Este documento, titulado Approved Drug Products With Therapeutic Equivalence Evaluations (Productos Farmacéuticos Aprobados con Evaluaciones de Equivalencia Terapéutica), también conocido como libro naranja, está disponible para todos, pero está principalmente dirigido a médicos y farmacéuticos.

1.7 Destino del medicamento en el organismo

El viaje de un medicamento a través del cuerpo humano es una interacción compleja entre la molécula y los procesos biológicos que la guían. Desde su administración, el medicamento emprende un recorrido fascinante, comenzando por su absorción desde el sitio de administración hacia los líquidos circulantes, marcando así el inicio de su transformación a través de las diferentes etapas de la farmacocinética. Entre estas etapas, la absorción ocupa un lugar central [28], a menudo facilitada por la vía oral que es el método más común para la administración de un medicamento [29]. Este proceso comienza en el aparato digestivo, compuesto por diversos órganos como la boca, la faringe, el esófago, el estómago y los intestinos, cada uno contribuyendo a esta interacción bioquímica. Desde el primer contacto con la mucosa bucal hasta la travesía del intestino delgado y del intestino grueso, el medicamento navega a través de una red compleja de tejidos y fluidos, estableciendo así el vínculo vital entre la sustancia ingerida y su impacto posterior en el cuerpo humano.[30]

Cada segmento del aparato digestivo está caracterizado por un ambiente específico, influenciado por la presencia o ausencia de alimentos, y, por lo tanto, por un pH distinto:

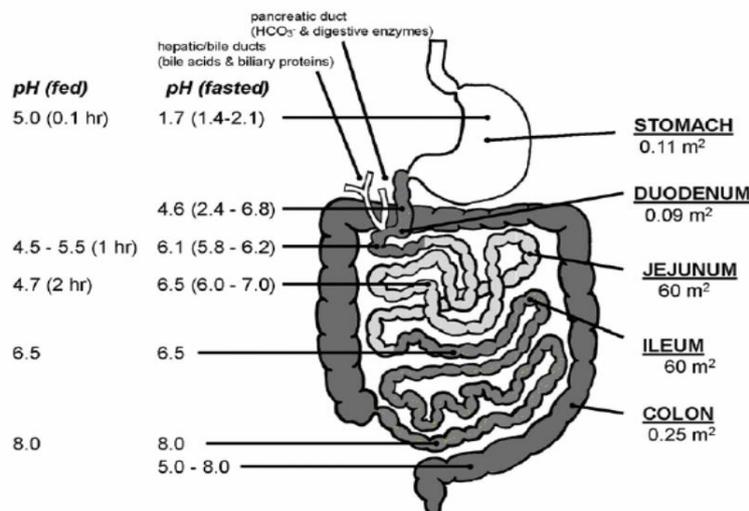


Figura 3. Medidas y pH de los distintos segmentos del tracto gastrointestinal [31]

I.7.1 Farmacocinética (sistema ADME)

La farmacocinética describe cómo el organismo maneja un medicamento (el estudio de los efectos del organismo sobre un medicamento).[32]

Los datos recopilados durante los estudios farmacocinéticos proporcionan información sobre lo que experimenta un medicamento en el organismo con el tiempo. Los modelos científicos y matemáticos basados en esta información permiten comprender y prever la trayectoria de un medicamento y sus metabolitos en el organismo. De esta manera, los científicos pueden evaluar la relación entre los efectos positivos y tóxicos de un medicamento, y prever su seguridad y tolerancia en los seres humanos. Estos datos recopilados son esenciales para determinar las dosis utilizadas en los ensayos clínicos. Los principios clave de la farmacocinética están representados por el acrónimo ADME.[33]

I.7.1.1 Fase de absorción

La absorción de un medicamento es su paso a la circulación sanguínea después de su administración. Las formas farmacéuticas que contienen el mismo principio activo pueden tener diferentes excipientes, por lo que la absorción puede variar de un medicamento a otro. Por lo tanto, los efectos de este último, incluso cuando se toman en dosis iguales, pueden variar de una forma farmacéutica a otra.[31]

La absorción modifica la biodisponibilidad, es decir, la cantidad y la velocidad del medicamento con la que alcanza el sitio de acción. Los fabricantes ajustan estas variables para optimizar la absorción del medicamento, ya que, si este libera el principio activo demasiado rápidamente, el nivel sanguíneo del medicamento puede volverse demasiado alto y provocar una respuesta excesiva. Si no libera el principio activo lo suficientemente rápido, una gran parte del medicamento puede ser eliminada en las heces sin ser absorbida, y los niveles sanguíneos pueden ser demasiado bajos.

Los factores que pueden afectar la absorción y la biodisponibilidad de un medicamento son:

- La forma en que el medicamento está diseñado y fabricado
- Sus propiedades químicas y físicas
- Los otros ingredientes que contiene
- Las características fisiológicas de la persona que lo toma (el tiempo de vaciamiento gástrico, la acidez (pH) del estómago y la velocidad de progresión del medicamento en el tracto digestivo)
- El modo de almacenamiento de los medicamentos (el principio activo puede deteriorarse y volverse ineficaz o peligroso si se almacena durante demasiado tiempo o en condiciones inadecuadas)

Otros factores incluyen la edad de la persona, su sexo, su nivel de actividad física y su nivel de estrés. Los alimentos, otros medicamentos y trastornos digestivos también pueden modificar la absorción y la biodisponibilidad. Por ejemplo, los alimentos ricos en fibra y los suplementos de calcio pueden recubrir el medicamento y evitar su absorción. Los laxantes y la diarrea, que aceleran el paso de las sustancias a través del tubo digestivo, así como la extirpación quirúrgica de ciertas partes del tracto gastrointestinal (como el estómago o el colon), también pueden influir en la absorción de los medicamentos.[34]

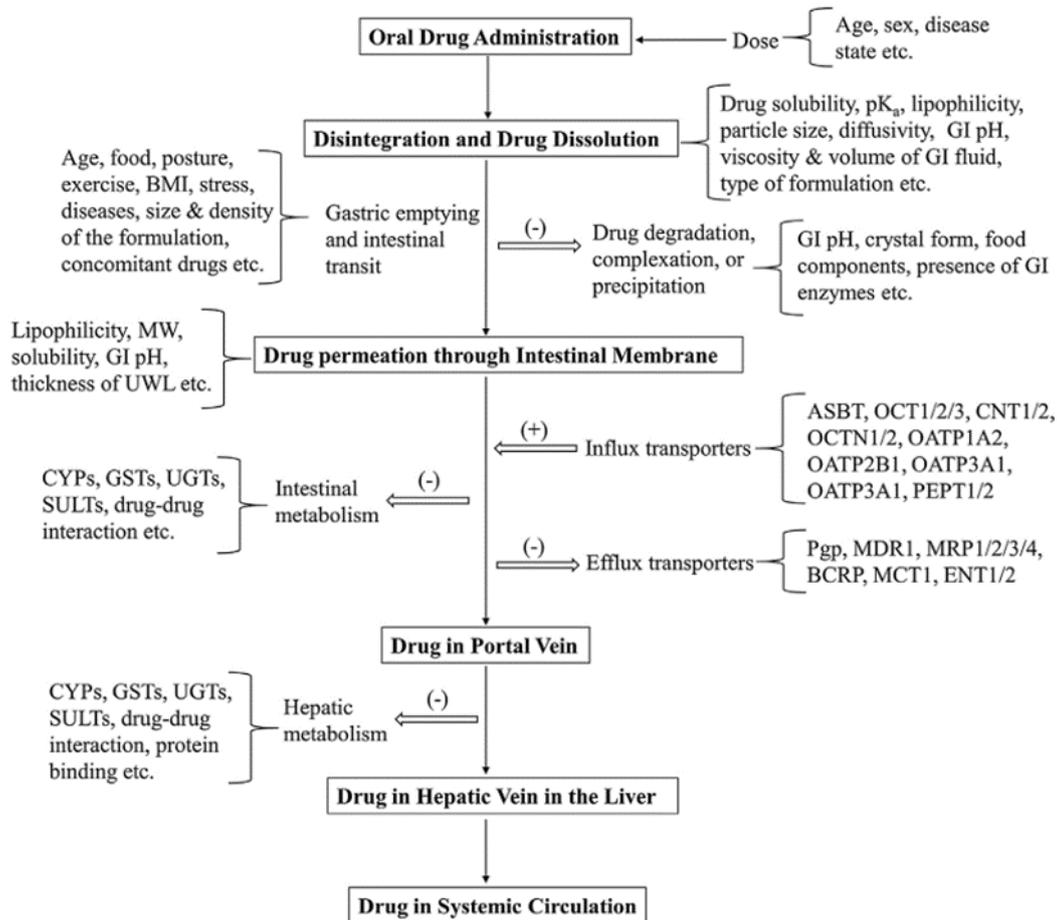


Figura 4. Diagrama esquemático de los pasos y factores asociados con la absorción de medicamentos por vía oral [35]

1.7.1.2 Fase de distribución

La distribución de los medicamentos se refiere al paso del medicamento desde la sangre hacia los tejidos, o desde los tejidos hacia la sangre, y a las concentraciones del medicamento en los diferentes tejidos.

Después de ingresar al torrente sanguíneo, el medicamento circula rápidamente por el cuerpo; el tiempo promedio de circulación sanguínea es de aproximadamente un minuto. Una vez absorbidos, la mayoría de los medicamentos no se distribuyen de manera uniforme en todo el cuerpo. Los medicamentos solubles en agua (hidrosolubles) tienden a permanecer dentro del torrente sanguíneo y del líquido que rodea a las células (espacio intersticial). Los medicamentos solubles en grasas (liposolubles) tienden a concentrarse en los tejidos adiposos. Otros medicamentos se concentran principalmente en una región específica del cuerpo, ya que algunos tejidos tienen una capacidad especial para atraer y retener un tipo particular de medicamento (afinidad).

Los productos ingresan a los diferentes tejidos a diferentes velocidades según su capacidad para atravesar las membranas. Por lo general, los medicamentos liposolubles pueden atravesar las membranas celulares más rápidamente que los medicamentos hidrosolubles. Para algunos medicamentos, existen mecanismos

de transporte específicos que facilitan su entrada o salida de los tejidos porque se unen fuertemente a las proteínas que circulan en la sangre; algunos medicamentos abandonan la circulación sanguínea muy lentamente. Otros, que están menos unidos a las proteínas plasmáticas, salen rápidamente para ingresar a los tejidos.

Prácticamente todas las moléculas del medicamento que ingresan al torrente sanguíneo pueden unirse a las proteínas plasmáticas. La fracción del medicamento unida a las proteínas generalmente está inactiva. Cuando el medicamento no unido se distribuye en los tejidos y su proporción en la sangre disminuye, las proteínas plasmáticas liberan gradualmente la fracción del medicamento unido a ellas. Por lo tanto, el medicamento retenido en el compartimento sanguíneo puede actuar como un reservorio.

Algunos medicamentos se acumulan en ciertos tejidos, que pueden servir como reservorios de medicamentos adicionales. Estos liberan lentamente el medicamento en el torrente sanguíneo, lo que evita que su presencia en la sangre disminuya rápidamente. Algunos medicamentos, como los almacenados en los tejidos adiposos, salen tan lentamente del tejido que siguen presentes en la sangre varios días después de suspender el tratamiento.

La distribución de un medicamento también puede variar de una persona a otra. Por ejemplo, las personas obesas pueden almacenar mayores cantidades de medicamentos lipofílicos que las personas delgadas. Las personas mayores, incluso si son delgadas, pueden acumular grandes cantidades de medicamentos lipofílicos a medida que aumenta la grasa corporal con la edad. [36]

1.7.1.3 Fase de metabolismo

El metabolismo de los medicamentos es la alteración química de un medicamento por parte del organismo. Las sustancias producidas (metabolitos) pueden ser inactivas, tener una actividad similar o diferente a la actividad terapéutica o toxicidad original del fármaco.

Algunos medicamentos, llamados profármacos, se administran en forma inactiva para luego ser metabolizados en una forma activa; los metabolitos resultantes producen entonces los efectos terapéuticos deseados.

La mayoría de los medicamentos deben pasar por el hígado, que es el principal órgano donde se metabolizan los medicamentos. Una vez en el hígado, las enzimas hepáticas convierten los profármacos en metabolitos activos o convierten los medicamentos activos en una forma inactiva.

El grupo de enzimas del citocromo P-450 constituye el principal mecanismo hepático de metabolismo de medicamentos. La velocidad a la que muchos medicamentos se metabolizan está controlada por la cantidad de estas enzimas. Su capacidad de metabolización es limitada y puede ser superada cuando los niveles de medicamento en la sangre son altos.

Muchas sustancias (como medicamentos y alimentos) reducen la capacidad degradativa de las enzimas y, por lo tanto, aumentan los efectos del medicamento (incluidos los efectos secundarios). Cuando estas sustancias aumentan su capacidad degradativa, los efectos del medicamento se ven reducidos.

Como los sistemas metabólicos enzimáticos están solo parcialmente desarrollados al nacer, los recién nacidos tienen dificultades para metabolizar algunos medicamentos. Con la edad, la actividad enzimática disminuye y las personas mayores, al igual que los recién nacidos, no metabolizan los medicamentos con la misma eficacia que los niños mayores o los adultos jóvenes. Por lo tanto, los recién nacidos y las personas mayores a menudo requieren dosis más bajas por kilogramo de peso corporal en comparación con los niños mayores o los adultos de mediana edad.

Finalmente, las variaciones genéticas que afectan la forma en que ciertos medicamentos son transportados dentro del hígado o salen de él pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios de los medicamentos o el riesgo de lesión hepática relacionada con los medicamentos.[37]

I.7.1.4 Fase de eliminación

Todos los medicamentos finalmente son eliminados del organismo. Pueden ser eliminados después de haber sido metabolizados o en forma intacta. La mayoría de los medicamentos, principalmente los hidrosolubles y sus metabolitos, son eliminados en gran medida por los riñones en la orina. Por lo tanto, la eliminación del medicamento depende en gran medida de la función renal. Algunos medicamentos son eliminados por excreción en la bilis.

- **Eliminación del medicamento en la orina:** Varios factores, incluidas algunas características del medicamento, pueden influir en la capacidad renal para excretar los medicamentos. Para que un medicamento o sus metabolitos sean excretados en cantidades significativas en la orina, deben ser hidrosolubles y tener una baja afinidad por las proteínas plasmáticas. La acidez de la orina (afectada por la dieta, los medicamentos y los trastornos renales) puede influir en la velocidad de excreción de los medicamentos por los riñones. La capacidad renal para eliminar los medicamentos también depende del flujo de orina, del flujo sanguíneo que pasa por los riñones y del estado de los riñones.
- **Eliminación del medicamento en la bilis:** Algunos medicamentos atraviesan el hígado y son eliminados por la bilis sin sufrir modificaciones. Otros medicamentos son convertidos en metabolitos en el hígado antes de ser excretados en la bilis. En ambos casos, la bilis luego fluye hacia el tracto digestivo. Desde allí, los medicamentos son eliminados en las heces o se reabsorben en la circulación sanguínea y luego se reciclan. Si el hígado no funciona normalmente, los médicos pueden necesitar ajustar la dosis de un medicamento eliminado principalmente por el metabolismo hepático. Sin embargo, no existe una manera simple, como en el caso de la función renal, de evaluar cómo el hígado metaboliza (y por lo tanto elimina) los medicamentos.
- **Otras formas de eliminación del medicamento:** Algunos medicamentos se excretan en pequeñas cantidades en la saliva, el sudor, la leche materna o incluso en el aire exhalado.[38]

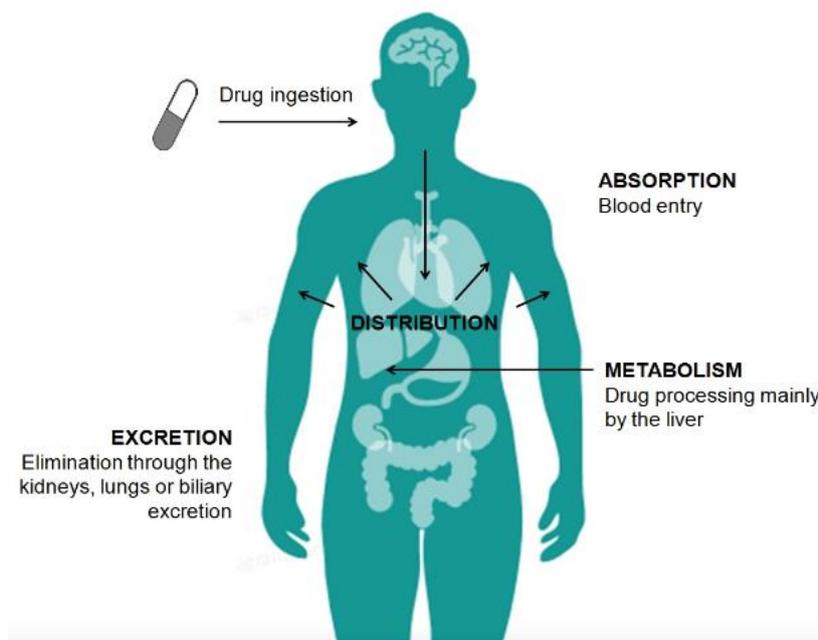


Figura 5. Las cuatro etapas de la farmacocinética representadas por el acrónimo ADME.[33]

La clasificación BCS (Biopharmaceutics Classification System)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (BCS) es una herramienta avanzada utilizada para clasificar los fármacos en función de su disolución, permeabilidad intestinal y solubilidad en agua. Fue conceptualizado inicialmente en 1995 por Amidon y colaboradores como un enfoque teórico para comparar la disolución *in vitro* de los medicamentos con su biodisponibilidad *in vivo*. [39] Desde entonces, el BCS se ha convertido en una herramienta esencial en el campo del desarrollo farmacéutico, proporcionando una gestión básica en el descubrimiento de medicamentos y el desarrollo temprano de nuevos fármacos.[40]

- **Integración del BCS en el Desarrollo de Medicamentos**

El BCS ha tenido un impacto importante en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos, guiando el diseño de propiedades "diseñadas para medicamentos" en programas de nuevos compuestos químicos. Sin embargo, persisten desafíos, como la incertidumbre de dosis durante el desarrollo temprano y las barreras internacionales para la armonización del BCS. A pesar de esto, el BCS continúa siendo integrado en los nuevos paradigmas de evaluación de calidad y revisión basada en preguntas, guiando así el desarrollo de medicamentos de manera más eficaz y predictiva.[41]

	High Solubility	Low Solubility
High Permeability	Class 1 High Solubility High Permeability (Rapid Dissolution for Biowaiver)	Class 2 Low Solubility High Permeability
Low Permeability	Class 3 High Solubility Low Permeability	Class 4 Low Solubility Low Permeability

Figura 6. The Biopharmaceutics Classification System (BCS). [39]

I.8 Atorvastatina

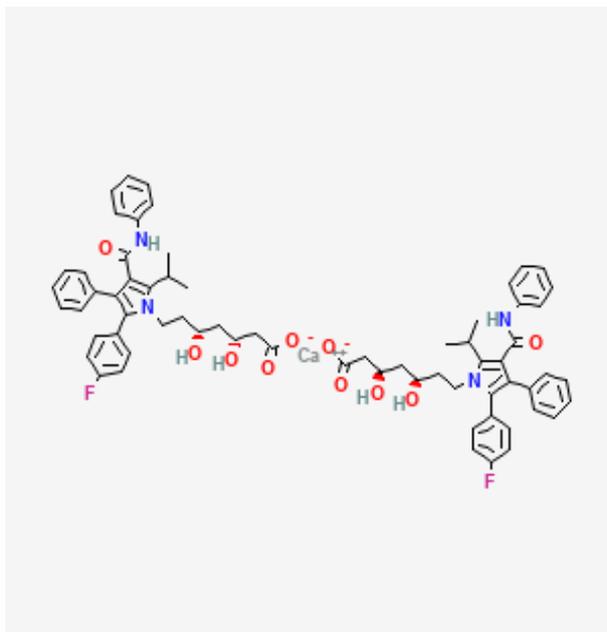


Figura 7. Estructura de la Atorvastatina [42]

La atorvastatina cálcica, es un medicamento utilizado principalmente para la reducción de los niveles elevados de colesterol y la prevención de enfermedades cardiovasculares. La fórmula química de la atorvastatina cálcica es $C_{66}H_{68}CaF_2N_4O_{10}$, con un peso molecular de 1155,34 g/mol. Esta estatina inhibe la HMG-CoA reductasa, una enzima clave en la producción de colesterol en el hígado. Clasificada en la clase II del BCS, posee una baja solubilidad, pero una alta permeabilidad, con un LogP de 5,39 y un pKa de 4,31. Utilizada como adyuvante a una dieta, ayuda a reducir los niveles de colesterol total, LDL-C, apo B y triglicéridos, al tiempo que aumenta el HDL-C. La atorvastatina cálcica es

particularmente eficaz para reducir los riesgos de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y otras complicaciones cardiovasculares en pacientes en riesgo. [42]

I.9 Proceso de Disolución

La investigación sobre la disolución de medicamentos ha experimentado una evolución significativa desde sus inicios hace aproximadamente un siglo. Inicialmente surgió como un campo de la química física, pero el interés en la disolución de medicamentos realmente aumentó a partir de la década de 1950, cuando se reconoció su papel crucial en la biodisponibilidad de los medicamentos.[43]

I.9.1 La determinación de las cinéticas de disolución

La determinación de las cinéticas de disolución de los medicamentos sólidos destinados a la vía oral es esencial para comprender su absorción y disponibilidad en el cuerpo. El principio de Wagner es fundamental en este estudio, ya que destaca que el principio activo de un medicamento solo puede ser absorbido y alcanzar la circulación sanguínea si se disuelve previamente en los líquidos presentes en el tracto gastrointestinal. La cinética de disolución se refiere a la velocidad a la que un medicamento sólido se disuelve en un líquido. Esta velocidad de disolución es crucial para evaluar la capacidad del medicamento para ser absorbido por el organismo. La representación de Wagner ilustra esta relación entre la cinética de disolución y la absorción del medicamento, proporcionando así información valiosa sobre su eficacia y biodisponibilidad.[44,45]

I.9.2 La disolución

La ecuación de Whitney es una ecuación fundamental en la cinética de disolución que describe la velocidad de disolución de un medicamento o sustancia activa en un medio de disolución. La ecuación se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{A \cdot D}{h} (C_s - C_t)$$

Donde:

- dQ/dt es la velocidad de disolución, es decir, la tasa de cambio de la cantidad de medicamento disuelto con respecto al tiempo.
- A es la superficie disponible para la disolución.
- D es el coeficiente de difusión, que describe la capacidad de la sustancia para difundirse a través del medio de disolución.
- h es el espesor de la capa de difusión, que es la capa límite adyacente a la superficie de la partícula donde ocurre la difusión.
- C_s es la solubilidad del medicamento, es decir, la concentración máxima que puede alcanzar en el medio de disolución.
- C_t es la concentración de medicamento en el medio de disolución en un momento dado.

Esta ecuación relaciona la velocidad de disolución con la diferencia entre la concentración de medicamento en el medio de disolución y la solubilidad del medicamento, así como con la superficie, el

coeficiente de difusión y el espesor de la capa de difusión. Es útil para comprender y predecir la cinética de disolución de las sustancias en medios líquidos.[46]

I.9.3 El estudio de la disponibilidad *in vitro* - Ensayo de cinética de disolución

Los ensayos de disolución son procedimientos cruciales para evaluar la velocidad y el alcance de la liberación de un medicamento desde su forma farmacéutica. Los métodos más comúnmente utilizados para estos ensayos son los aparatos de disolución USP 1 y 2. Estas metodologías son consideradas como estándares de la industria para evaluar los perfiles de disolución *in vitro* de los medicamentos.[47]

Sin embargo, a pesar de su estatus de referencia, los métodos USP 1 y 2 presentan limitaciones importantes. Específicamente, no reproducen fielmente las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, ya que utilizan un solo recipiente con un pH fijo para el medicamento bajo prueba. Esta limitación es particularmente problemática para los medicamentos ácidos débiles y básicos cuya solubilidad depende del pH.[48]

Es aquí donde entra en juego el simulador gastrointestinal (GIS). A diferencia de los métodos USP, el GIS está diseñado para simular de manera más precisa las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, reproduciendo las variaciones de pH y los movimientos peristálticos. Este enfoque más sofisticado permite una mejor predicción de la disolución *in vivo* de los medicamentos. [49]

I.9.4 El Simulador Gastrointestinal (GIS)

El Simulador Gastrointestinal (GIS) es un dispositivo de disolución *in vitro* de compartimentos múltiples diseñado para imitar las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal humano. Consta de tres compartimentos distintos, que representan respectivamente el estómago, el duodeno y el yeyuno, así como de dos compartimentos secretores para contener los fluidos de secreción. El GIS se utiliza para medir la velocidad de disolución de los medicamentos en diferentes partes del tracto gastrointestinal, lo que permite predecir su comportamiento *in vivo* con mayor precisión. Al ofrecer una representación más realista del entorno GI que los dispositivos de disolución convencionales, el GIS es una herramienta valiosa en el desarrollo de medicamentos.

1. **Objetivo:** El objetivo principal del GIS es simular con precisión las condiciones del tracto gastrointestinal humano para predecir mejor el rendimiento de los medicamentos *in vivo*. Más específicamente, el estudio tiene como objetivo determinar el efecto de los tiempos de vaciamiento gástrico y de tránsito en el proceso de disolución, necesarios para simular el rendimiento *in vivo* de los medicamentos.
2. **Principio:** El GIS se basa en el sistema ASD (artificial stomach-duodenum), que incluye compartimentos que representan el estómago, el duodeno y el yeyuno. El principio subyacente es reproducir las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal utilizando estos compartimentos para simular las diferentes fases de la digestión y absorción de medicamentos.

Los medicamentos se introducen en el compartimento gástrico, luego su disolución y absorción se siguen a través de los compartimentos duodenal y yeyunal.

3. **Interés:** El GIS presenta varios beneficios e intereses:

- Permite comprender mejor la disolución y absorción de medicamentos en un entorno similar al del cuerpo humano.
- Al simular las condiciones reales del tracto gastrointestinal, ofrece la posibilidad de obtener predicciones más precisas sobre el rendimiento *in vivo* de los medicamentos.
- El GIS se puede utilizar para estudiar el efecto de diferentes parámetros fisiológicos, como el pH, el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal, en la biodisponibilidad de los medicamentos.
- Comparando los resultados obtenidos con el GIS con datos clínicos, es posible validar y optimizar los métodos de predicción del rendimiento *in vivo* de los medicamentos. [49]

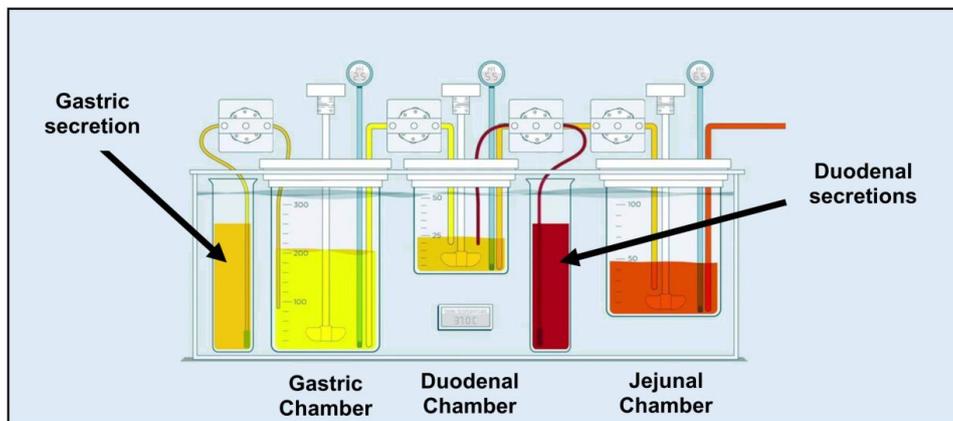


Figura 8. Esquema del Gastrointestinal Simulator (GIS). [49]

I.9.4.1 Medios de disolución

Cuando se preparan medios de disolución para estudiar el rendimiento de los medicamentos en el tracto gastrointestinal, es crucial reproducir fielmente las condiciones fisiológicas del estómago y del duodeno. Para simular el entorno gástrico, se utiliza el FaSSGF (Fasted State Simulated Gastric Fluid), que imita las condiciones del estómago en ayunas. Este medio contiene componentes como sales biliares y fosfolípidos para reproducir la composición de los fluidos gástricos. Por otro lado, para imitar el duodeno, la primera parte del intestino delgado, se utiliza el FaSSIF (Fasted State Simulated Intestinal Fluid). El FaSSIF está diseñado especialmente para reproducir las condiciones del intestino delgado en ayunas, con niveles de pH y una composición química que imitan de cerca el entorno intestinal. Al combinar estos dos medios, soy capaz de simular de manera precisa las condiciones fisiológicas del estómago y del duodeno, lo que permite evaluar de manera más precisa la biodisponibilidad y la eficacia de los medicamentos por vía oral.

II. Procedimiento experimental

II.1 Atorvastatina/Ezetimiba

Las formulaciones de Atorvastatina/Ezetimiba 80/10 mg fueron proporcionadas por la industria farmacéutica y se rotularon bajo la denominación Referencia, S001 y T001.

Se disponía de resultados de bioequivalencia para la Atorvastatina. La tabla 3 presenta los resultados de los ensayos de bioequivalencia *in vivo*. Se observa que para la formulación S001 el intervalo de confianza del 90% del Cmax se sale fuera del límite de aceptación que va de 80% a 125%

Tabla 3. Resultados de los ensayos de bioequivalencia *in vivo*. Intervalos de confianza del 90% del ratio formulación Problema versus la Referencia de los parámetros en estudio Cmax y AUC

Formulación	AUC	Cmax
S001	87.51-107.91	70.96-99.59
T001	93.32-115.12	81.36-115.27

II.2 Gastro intestinal simulador (GIS):

El Simulador Gastrointestinal (GIS) es una herramienta de laboratorio desarrollada para simular las condiciones del tracto gastrointestinal humano y predecir la disgregación y disolución de medicamentos. Incluye varios compartimentos que reproducen diferentes secciones del tracto gastrointestinal humano.

II.2.1 Componentes del GIS

1. Compartimento Gástrico:

- Simula el estómago humano.
- Reproduce las condiciones ácidas del estómago, con un pH bajo.
- El medicamento se introduce primero en este compartimento, donde comienza a disolverse.

2. Compartimento Duodenal:

- Simula el duodeno, la primera parte del intestino delgado.
- El pH es más alto que en el estómago, reflejando la neutralización ácida por las secreciones pancreáticas y biliares.

3. Compartimento Yeyunal:

- El yeyuno, la parte central del intestino delgado.

II.2.2 Funcionamiento del GIS:

- **Predicción de la Disolución:** Siguiendo la trayectoria de un medicamento a través de estos compartimentos, el GIS puede proporcionar información sobre la velocidad de disolución y la solubilidad al rango de pHs gastrointestinales.
- **Mejora de la Correlación *In Vitro/In Vivo* (IVIVC):** El GIS permite una mejor predicción del rendimiento *in vivo* de las formulaciones, teniendo en cuenta la estabilidad del medicamento en diferentes condiciones de pH y su tiempo de residencia en las diferentes partes del intestino. Esto puede traducirse en mejores IVIVC especialmente para fármacos BCS clase 2, ya presenten un carácter ácido o básico.

Beneficios del GIS

- **Predicción precisa:** Permite una mejor predicción de los comportamientos de disolución de medicamentos *in vivo* ya que replica tanto los medios como la hidrodinámica de forma más precisa que otros métodos de disolución.
- **Herramienta práctica:** Ayuda en el desarrollo y optimización de formulaciones farmacéuticas, especialmente para fármacos que presentan una solubilidad pH dependiente.

Limitaciones

- **Complejidad:** Aunque el GIS simula muchas condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, algunos procesos *in vivo* como el proceso de absorción y el metabolismo de la pared intestinal no están modelados de manera mecanicista por el sistema.

II.3 Preparación de los Medios de Disolución

Para simular las condiciones del tracto gastrointestinal humano durante la prueba de disolución *in vitro* de la prednisolona, se deben preparar medios de disolución específicos para el estómago y el duodeno.

En la tabla 4 se muestra el contenido de los diferentes compartimentos y de los reservorios correspondientes.

Tabla 4. Contenido de los medios en los diferentes compartimentos que componen el GIS.

Condiciones de la prueba experimental	Estómago	Duodeno	Yeyuno
Medio de dissolution	Fasted state simulated gastric fluid (FaSSGF) o pH 2 HCl	Fasted state simulated intestinal fluid (FaSSIF) o pH 6.8 (50mM)	Vacío
Secrecion	1 mL/min of FaSSGF o pH 2 HCl	1 mL/min of FaSSIF o pH 6.8 (100 Mm)	

En la tabla 5 se especifica la composición de los medios utilizados en los estudios llevados a cabo en este trabajo.

Tabla 5.Composición de los medios utilizados en los experimentos del GIS.

	Ingredientes	Para ajustar el pH
Tampón clorhídrico pH 2	<ul style="list-style-type: none"> • Agua destilada: 5 litros • Cloruro de sodio (NaCl): 14,6 gramos • Ácido clorhídrico (HCl) al 37%: 6,5 mililitros 	NaOH/HCl
Tampón fosfato 50 mM pH 6.8	<ul style="list-style-type: none"> • Agua destilada: 5 litros • Fosfato monopotásico (KH₂PO₄): 34,05 gramos • Solución de hidróxido de sodio (NaOH) 10 M: 11,8 mililitros • Cloruro de sodio (NaCl): 20 gramos 	NaOH/H ₃ PO ₄
Tampón fosfato 100 mM pH 6.8	<ul style="list-style-type: none"> • Agua destilada: 5 litros • Fosfato monopotásico (KH₂PO₄): 68,1 gramos • Solución de hidróxido de sodio (NaOH) 10 M: 11 mililitros • Cloruro de sodio (NaCl): 20 gramos 	NaOH/H ₃ PO ₄
Fasted state simulated intestinal fluid (FaSSIF)	<ul style="list-style-type: none"> • Agua destilada: 1 litro • Maleato (solución pH 6.8 a 7 mM) • Polvo de FaSSIF/FaSSIF/FaSSGF (disponible comercialmente): 2.24 gramos 	
Fasted state simulated gastric fluid (FaSSGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Agua destilada: 1 litro • Ácido clorhídrico (HCl) para ajustar el pH a 1,2 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Polvo de FaSSIF/FeSSIF/FaSSGF (disponible comercialmente): 60 miligramos 	
--	--	--

II.4 Procedimiento Experimental para la prueba de Disolución *In Vitro*

Objetivo: Realizar una prueba de disolución *in vitro* utilizando medios FaSSGF o pH 2 para simular las condiciones gástricas y FaSSIF o pH 6,8 para simular las condiciones duodenales, y analizar los resultados utilizando el método de HPLC.

II.4.1 Preparación de los Medios

Vaso G (Estómago):

- Contenido: 50 mL de solución con pH 2 o FaSSGF y 250 mL de agua destilada dando un volumen total inicial de 300 mL
- Peso inicial (a medir): G0=... (Medir y registrar el peso del Vaso G con el contenido).

Vaso D (Duodeno):

- Contenido: 50 mL de solución con pH 6,8 (50 mM) o FaSSIF.
- Peso inicial (a medir): D0=... (Medir y registrar el peso del Vaso D con el contenido).

Vaso Y (Yeyuno):

- Contenido: Vacío.
- Peso inicial (a medir): Y0=... (Medir y registrar el peso del Vaso Y vacío).

II.4.2 Calibración de las Bombas Peristálticas

Una bomba peristáltica es un dispositivo utilizado para bombear diversos líquidos. El líquido está contenido en un tubo flexible, que es comprimido por un conjunto de rodillos rotativos, moviendo el líquido a través del tubo.

- **Bomba 1 y 2:** Velocidad de flujo objetivo de cerca de 1000 $\mu\text{l}/\text{min}$.
- **Bomba 3 y 4:** Velocidad de flujo objetivo de cerca de 6000 $\mu\text{l}/\text{min}$.

Las bombas deben calibrarse antes de cada experimento para asegurar que la velocidad de bombeo se acerca lo máximo posible a la teórica establecida.

II.4.3 Preparación del pH-metro

- Utilizar agua destilada para enjuagar cuidadosamente el pH-metro.
- Asegurarse de que el pH-metro esté limpio antes de colocarlo en los frascos G y D.

II.4.4 Configuración de los Tubos

El montaje del sistema hace necesario conectar los diferentes compartimentos mediante los tubos de la bomba peristáltica. En la tabla 6 se especifica el origen y destino de los cuatro canales de la bomba.

Tabla 6. Origen y destino de los cuatro tubos implicados en el montaje del GIS.

	Primer tubo	Segundo tubo	Tercer tubo	Cuarto tubo
Origen	pH 2	pH 6,8	Desde el Vaso G	Hacia el Vaso D
Destino	Dirigida hacia el Vaso G	Dirigida hacia el Vaso D	Hacia el Vaso D	Hacia el Vaso Y

II.4.5 Ajuste de la Velocidad de Rotación de las Paletas

Tanto el compartimento gástrico como el duodenal se someten a agitación por parte de una paleta giratoria. Cada una de las paletas se ajusta a una velocidad determinada.

- **Vaso G:** Ajustar la velocidad de rotación de las paletas a 400 revoluciones por minuto.
- **Vaso D:** Ajustar la velocidad de rotación de las paletas a 100 revoluciones por minuto.

II.4.6 Muestreo y Análisis

Muestreo:

- Extraer 1 ml de cada vaso (G, D, Y) en diferentes tubos Eppendorf a intervalos de 2, 4, 6, 8, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 y 60, 90 minutos.
- Después de cada extracción, añadir 1 ml de solución con pH 6,8 al Vaso D para mantener constante el volumen del compartimento duodenal.

Preparación de las Muestras para HPLC:

- Centrifugar los tubos Eppendorf.
- Preparar las muestras HPLC añadiendo 500 µl de ACN y 500 µl del contenido centrifugado de cada tubo Eppendorf en frascos HPLC.

Análisis de las muestras:

Las muestras se analizaron mediante Cromatografía Líquida de Alta Eficiencia (HPLC). Previamente se analizó una batería de muestras de concentraciones conocidas para la construcción de una recta de calibrado en la que interpolar las áreas obtenidas de las muestras experimentales.

A continuación, se especifican las características del método de análisis utilizado:

Descripción del método cromatográfico:

- Columna: HyperClone 5microm BDS C18 130 A. LC Column 100X4.6 mm)

- Temperatura de la columna: 30°C
- Fase móvil: 50:50 (Agua Ácida (TFA 0.05%): ACN)
- Flujo: 1 mL/min
- Longitud de onda: 254 nm
- Temperatura de las muestras: Temperatura ambiente.
- Volumen de inyección: 20 microl
- Tiempos de retención: 2min

III. Resultados

I. Ensayos de disolución en diferentes medios de los distintos lotes REF, S001 y T001

III.1.1 Ensayo de disolución a pH2 ácido por el compartimiento gástrico

Las tablas 7, 8, 9 y las figuras 9, 10, 11 muestran los resultados de disolución de diferentes lotes. Los ensayos se realizan con un medio de disolución con tampón clorhídrico pH 2 que imita el estómago.

Tabla 7. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH 2 ácido. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0,00	0,00	0,00
2	5%	10%	5%	7%	0,03	43,86
4	15%	19%	14%	16%	0,03	16,53
6	16%	16%	19%	17%	0,02	10,08
8	15%	17%	16%	16%	0,01	5,90
10	14%	15%	14%	15%	0,01	6,16
15	10%	14%	11%	12%	0,02	16,39
20	7%	9%	7%	8%	0,01	16,09
25	5%	6%	5%	5%	0,01	17,09
30	3%	5%	3%	4%	0,01	37,10
35	2%	3%	2%	2%	0,01	27,15
40	1%	2%	1%	1%	0,01	58,50
45	1%	1%	1%	1%	0,00	3,32
60	1%	1%	1%	1%	0,00	3,24
90	1%	1%	1%	1%	0,00	3,39

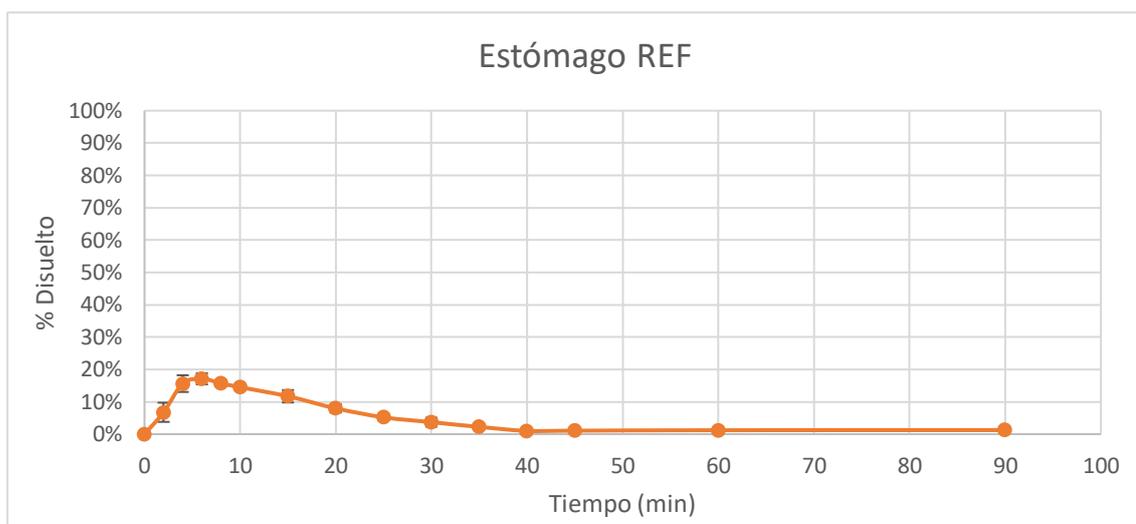


Figura 9. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH2 ácido

Tabla 8. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH 2 ácido. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0	0,00	0,00
2	2%	6%	3%	4%	0,02	49,98
4	9%	17%	13%	13%	0,04	30,63
6	11%	18%	16%	15%	0,04	25,63
8	12%	18%	14%	15%	0,03	21,43
10	11%	16%	13%	14%	0,02	17,33
15	9%	11%	10%	10%	0,01	13,26
20	6%	7%	7%	6%	0,01	10,17
25	4%	4%	4%	4%	0,00	11,25
30	2%	2%	3%	2%	0,01	23,59
35	1%	1%	2%	1%	0,00	16,15
40	1%	1%	1%	1%	0,00	7,91
45	1%	1%	1%	1%	0,00	20,11
60	1%	1%	1%	1%	0,00	24,45
90	1%	1%	1%	1%	0,00	10,90

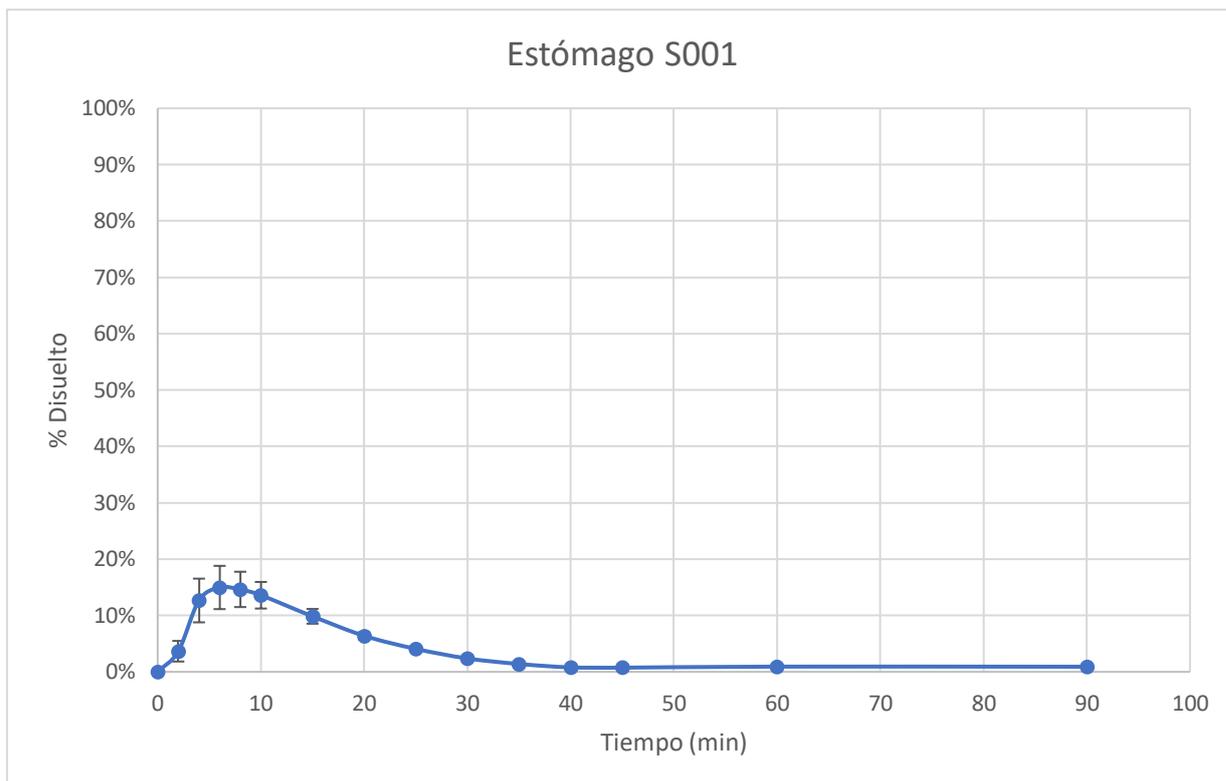


Figura 10.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH2 ácido

Tabla 9.Porcentaje de disolución Atorvastatina del lote T001 a pH 2 ácido. Desvest: desviación estándar;CV:coeficiente de variación.

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0%	0,00	0,00
2	17%	0%	0%	6%	0,10	165,16
4	22%	3%	11%	12%	0,10	78,82
6	19%	7%	18%	15%	0,07	46,09
8	15%	10%	18%	14%	0,04	29,45
10	12%	11%	17%	13%	0,03	24,92
15	6%	11%	14%	10%	0,04	39,27
20	3%	8%	11%	7%	0,04	53,11
25	2%	5%	8%	5%	0,03	63,59
30	1%	3%	5%	3%	0,02	71,29
35	0%	3%	4%	2%	0,02	75,87
40	0%	2%	0%	0%	0,01	204,75
45	0%	2%	2%	1%	0,01	76,78
60	0%	2%	2%	1%	0,01	76,24
90	0%	2%	2%	1%	0,01	66,60

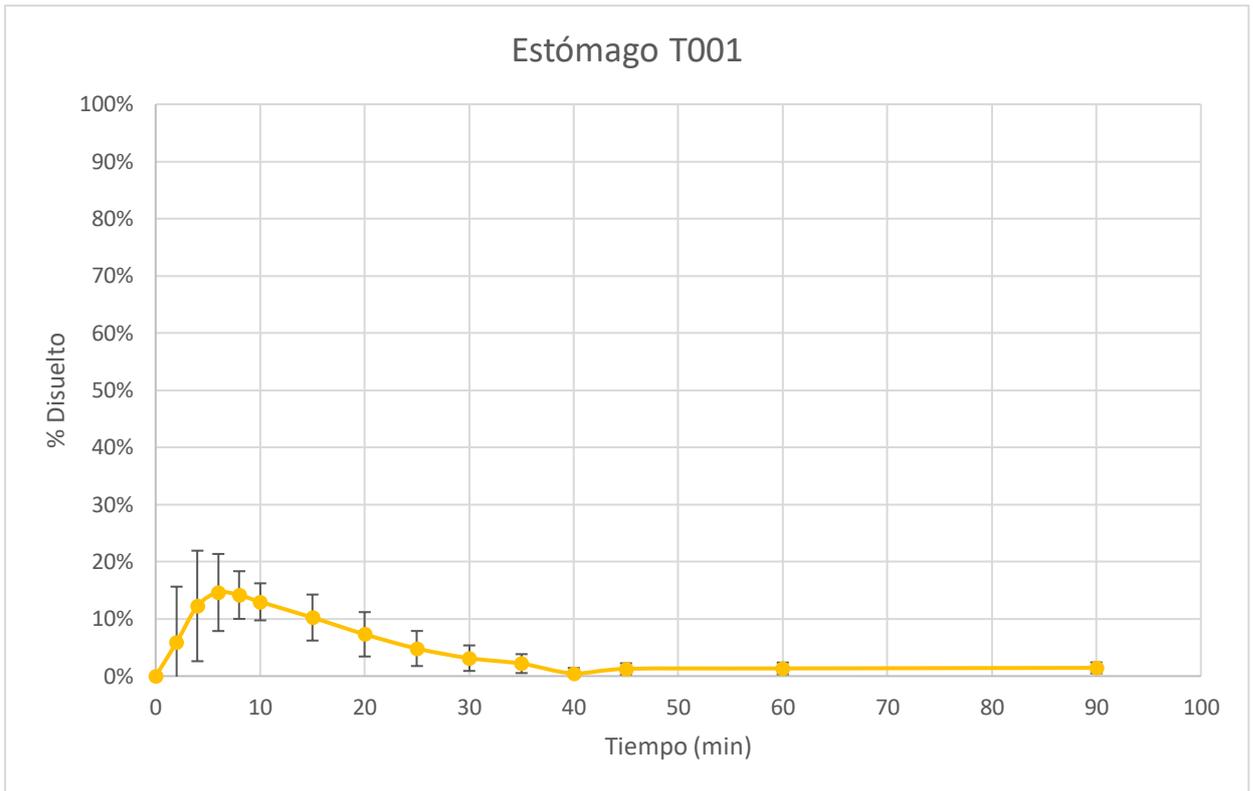


Figura 11.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 a pH2 ácido

En la figura 12 se comparan los perfiles de las tres formulaciones

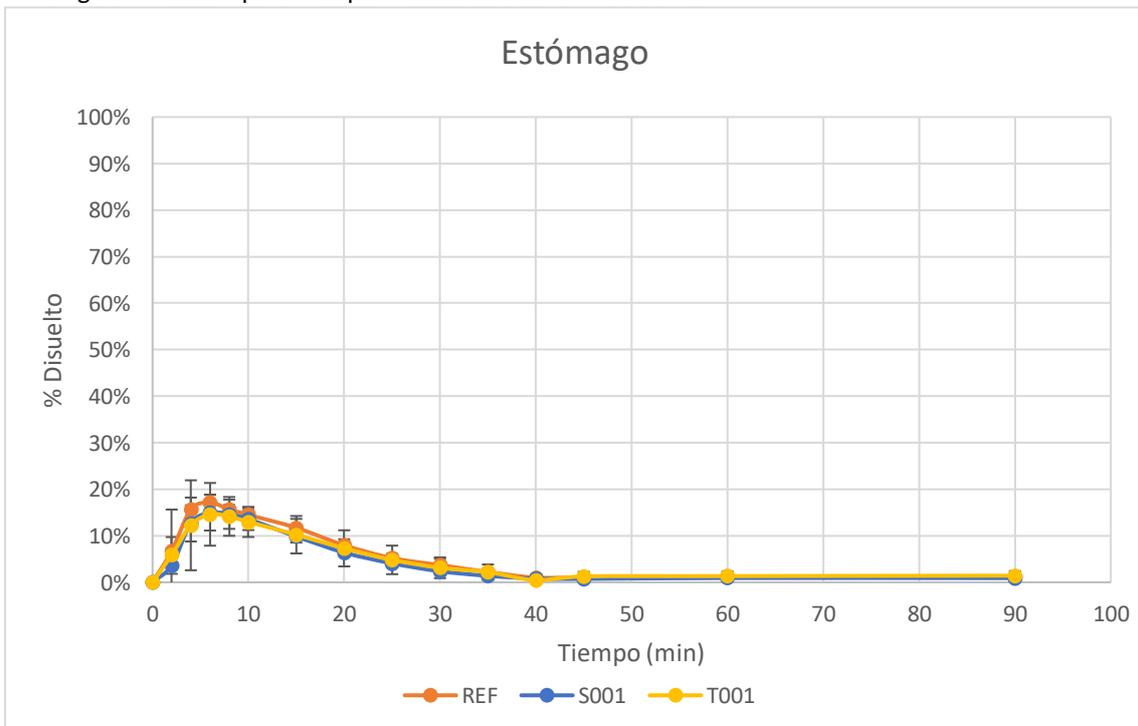


Figura 12.Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 a pH2 ácido.

III.1.2 Ensayo de disolución a pH6.8 por el compartimiento duodenal

Las tablas 10, 11, 12 y las figuras 13, 14, 15 muestran los resultados de disolución de diferentes lotes. Los ensayos se realizan con un medio de disolución con tampón fosfato 50mM pH 6.8 que imita el duodeno.

Tabla 10. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH6,8. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	9,59
4	2%	1%	1%	1%	0,01	40,86
6	3%	3%	3%	3%	0,00	12,51
8	6%	5%	4%	5%	0,01	17,57
10	6%	6%	5%	6%	0,01	14,28
15	9%	7%	6%	7%	0,01	16,65
20	10%	7%	7%	8%	0,02	19,08
25	10%	7%	8%	8%	0,01	18,21
30	11%	8%	7%	9%	0,02	20,73
35	10%	8%	7%	8%	0,01	14,48
40	10%	8%	7%	8%	0,01	14,66
45	9%	8%	7%	8%	0,01	14,81
60	10%	8%	7%	8%	0,01	14,16
90	9%	8%	7%	8%	0,01	15,26

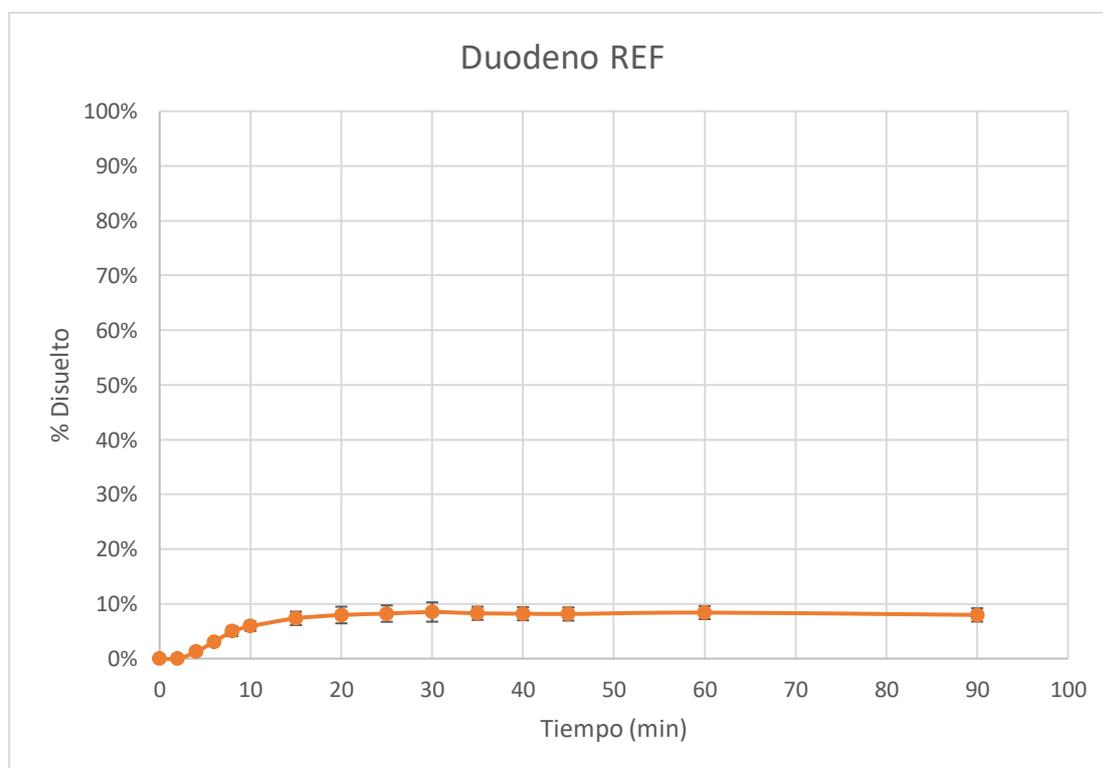


Figura 13. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF a pH 6.8 (50mM)

Tabla 11. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH6,8. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	173,21
4	0%	1%	1%	0%	0,00	55,47
6	1%	3%	2%	2%	0,01	48,13
8	2%	6%	4%	4%	0,02	54,64
10	2%	8%	5%	5%	0,03	57,15
15	2%	10%	5%	6%	0,04	64,19
20	2%	10%	5%	6%	0,04	70,25
25	1%	11%	5%	6%	0,05	78,70
30	1%	12%	6%	6%	0,05	86,34
35	1%	12%	6%	7%	0,06	86,81
40	1%	12%	6%	6%	0,06	87,83
45	1%	12%	7%	6%	0,06	87,68
60	0%	12%	8%	7%	0,06	88,08
90	0%	11%	7%	6%	0,05	92,86

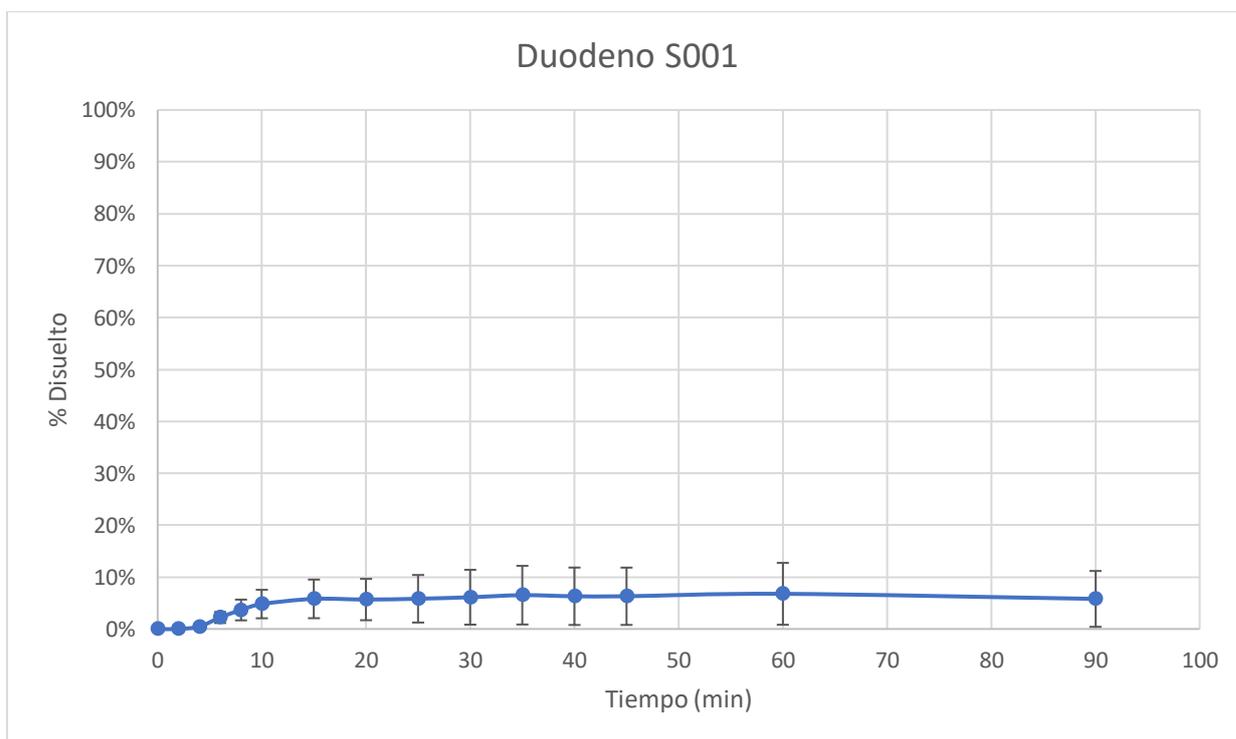


Figura 14. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 a pH 6.8 (50mM)

Tabla 12. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 a pH6,8. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0%	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
4	4%	0%	0%	1%	0,02	173,21
6	6%	0%	2%	3%	0,03	114,90
8	7%	1%	3%	4%	0,03	74,72
10	7%	2%	4%	4%	0,02	53,99
15	7%	4%	6%	6%	0,01	21,37
20	6%	5%	7%	6%	0,01	14,00
25	7%	5%	7%	6%	0,01	13,51
30	8%	6%	7%	7%	0,01	12,82
35	8%	6%	8%	7%	0,01	18,63
40	8%	6%	8%	7%	0,01	15,99
45	8%	6%	7%	7%	0,01	15,42
60	8%	5%	8%	7%	0,02	22,26
90	8%	6%	8%	7%	0,01	17,82

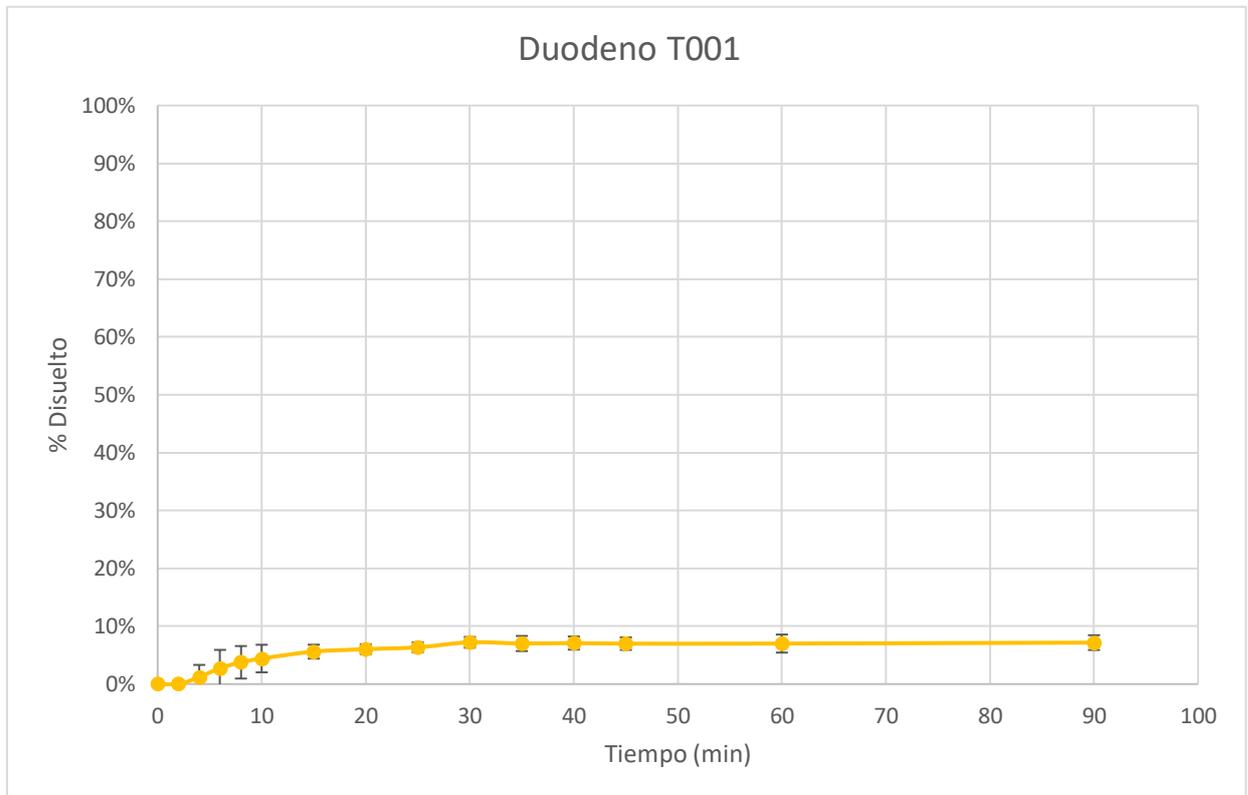


Figura 15. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 a pH 6.8 (50Mm)

En la figura 16 se comparan los perfiles de las tres formulaciones.

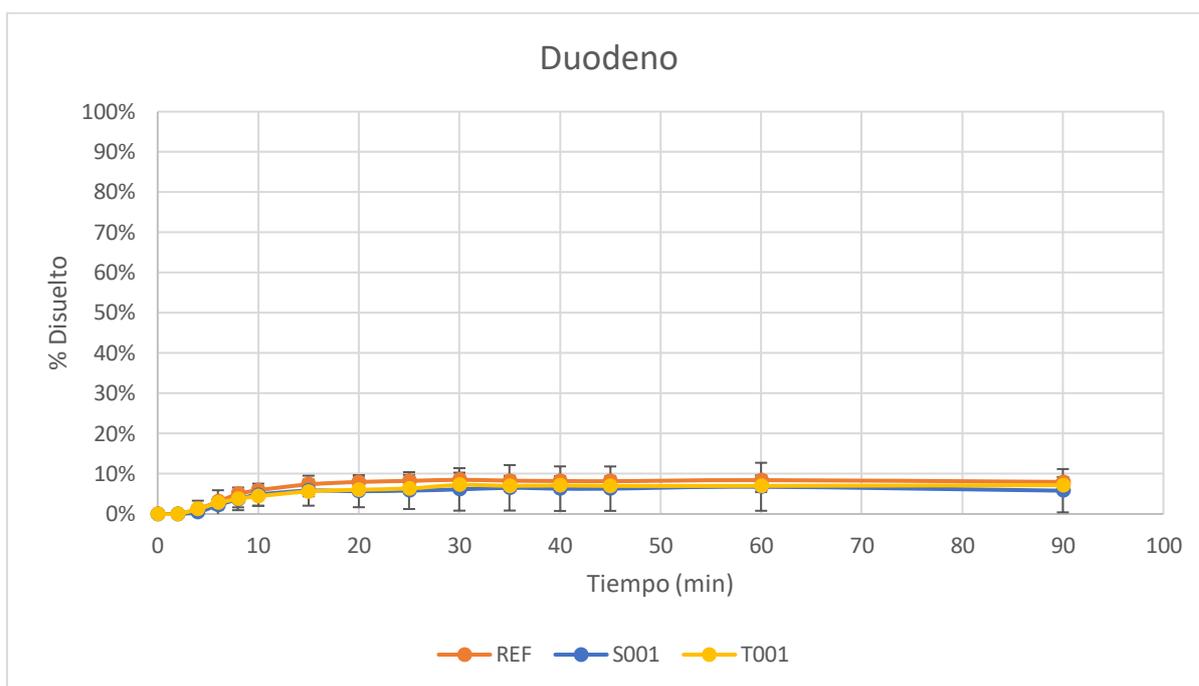


Figura 16.Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 a pH 6.8

III.1.3 Ensayo de disolución del compartimiento yeyunal

Las tablas 13, 14, 15 y las figuras 17, 18, 19 muestran los resultados de disolución de diferentes lotes. Los ensayos se realizan sin un medio de disolución ya que la parte yeyunal está vacía.

Tabla 13.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV:coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	260,55
4	1%	1%	1%	1%	0,00	7,84
6	2%	1%	1%	1%	0,00	18,34
8	7%	6%	6%	6%	0,00	7,61
10	12%	10%	11%	11%	0,01	7,77
15	24%	20%	23%	22%	0,02	8,02
20	35%	30%	34%	33%	0,03	7,84
25	43%	37%	42%	40%	0,03	7,86
30	51%	44%	49%	48%	0,04	7,86
35	54%	46%	52%	51%	0,04	7,83
40	62%	53%	61%	58%	0,05	8,17
45	61%	53%	60%	58%	0,05	7,96
60	73%	63%	71%	69%	0,05	7,95
90	75%	64%	73%	71%	0,06	8,02

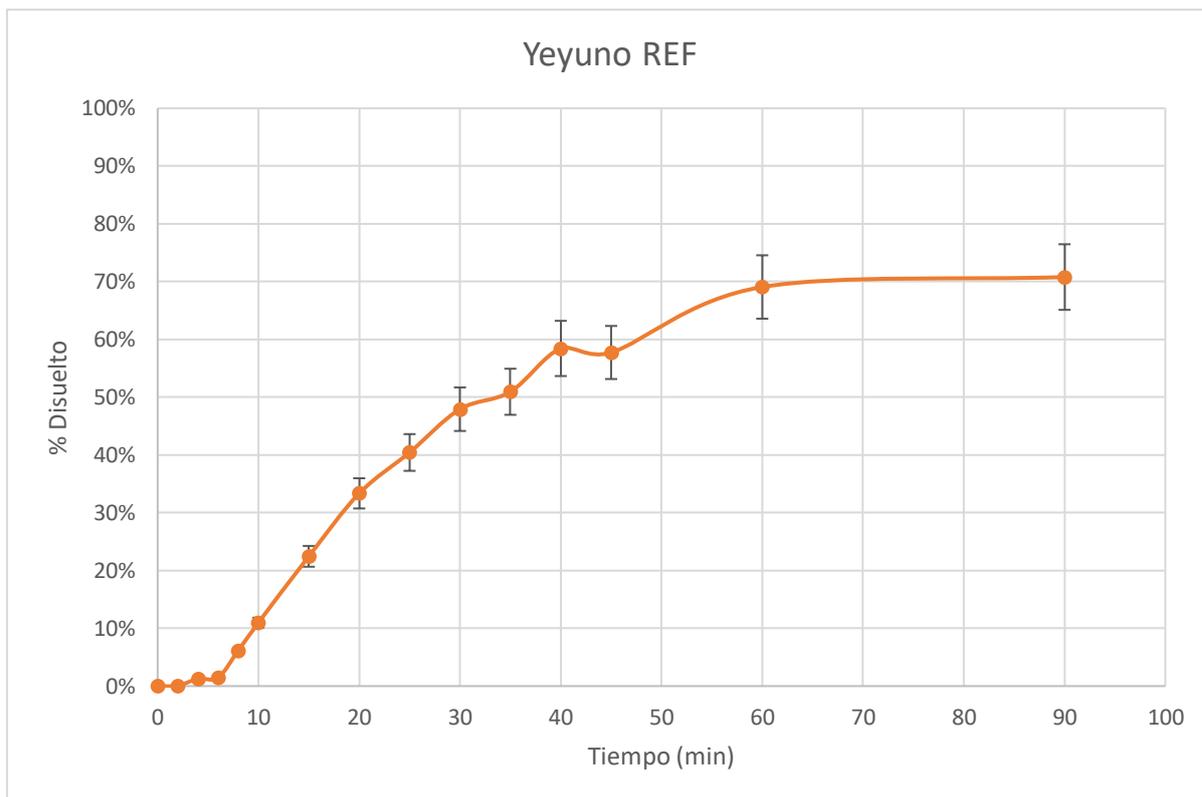


Figura 17.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal

Tabla 14.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
4	0%	9%	0%	3%	0,05	173,21
6	0%	9%	0%	3%	0,05	176,21
8	4%	10%	2%	5%	0,04	76,65
10	3%	11%	10%	8%	0,04	51,19
15	11%	29%	23%	21%	0,09	42,97
20	19%	50%	30%	33%	0,16	47,35
25	26%	53%	37%	39%	0,13	34,61
30	37%	62%	42%	47%	0,13	28,45
35	38%	66%	54%	53%	0,14	26,65
40	41%	73%	53%	56%	0,16	28,76
45	40%	78%	55%	58%	0,19	32,65
60	52%	86%	68%	69%	0,17	24,94
90	56%	79%	78%	71%	0,13	18,08

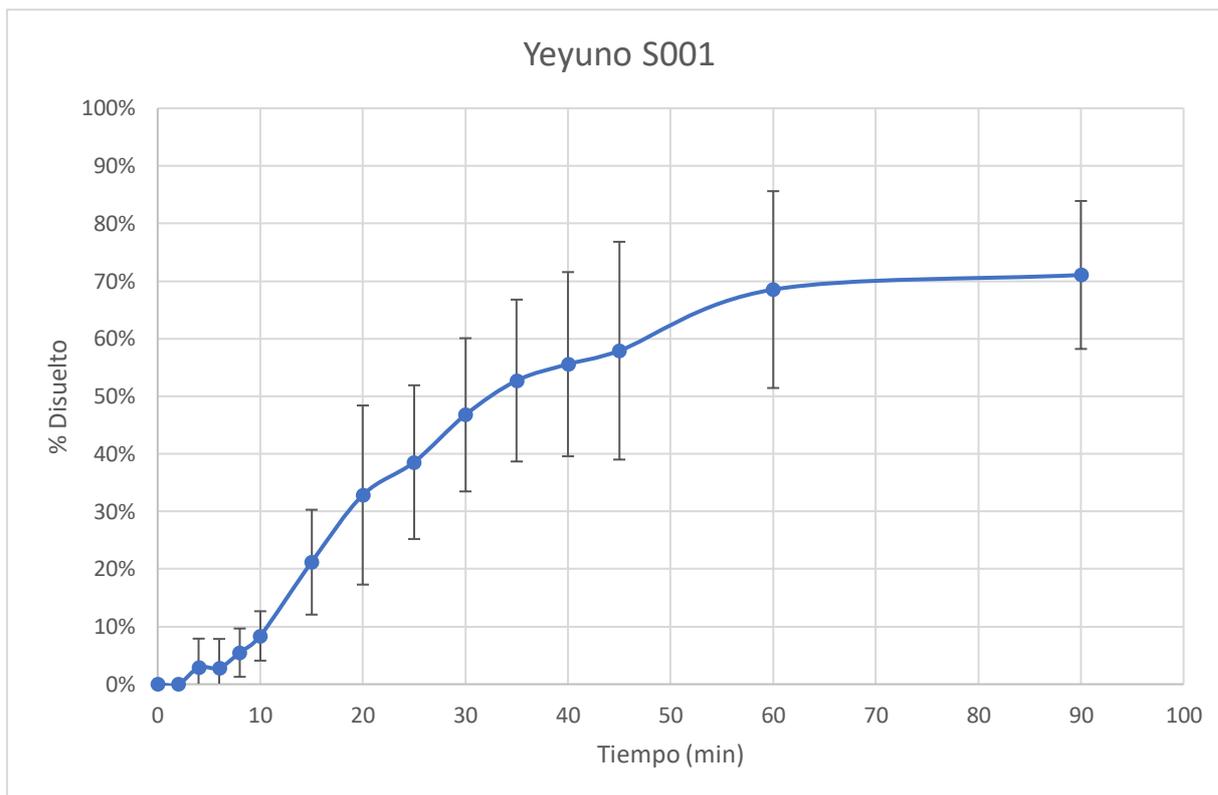


Figura 18.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal

Tabla 15.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0%	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
4	0%	0%	0%	0%	0,01	0,00
6	0%	0%	1%	0%	0,01	0,00
8	17%	0%	2%	6%	0,09	145,72
10	34%	0%	4%	13%	0,18	144,58
15	48%	4%	12%	22%	0,23	107,14
20	53%	16%	24%	31%	0,19	61,58
25	62%	20%	35%	39%	0,21	55,14
30	62%	28%	44%	45%	0,17	38,45
35	51%	34%	49%	45%	0,09	21,06
40	71%	39%	57%	56%	0,16	29,29
45	62%	40%	55%	52%	0,12	22,14
60	84%	42%	64%	63%	0,21	33,45
90	82%	45%	64%	64%	0,19	28,97

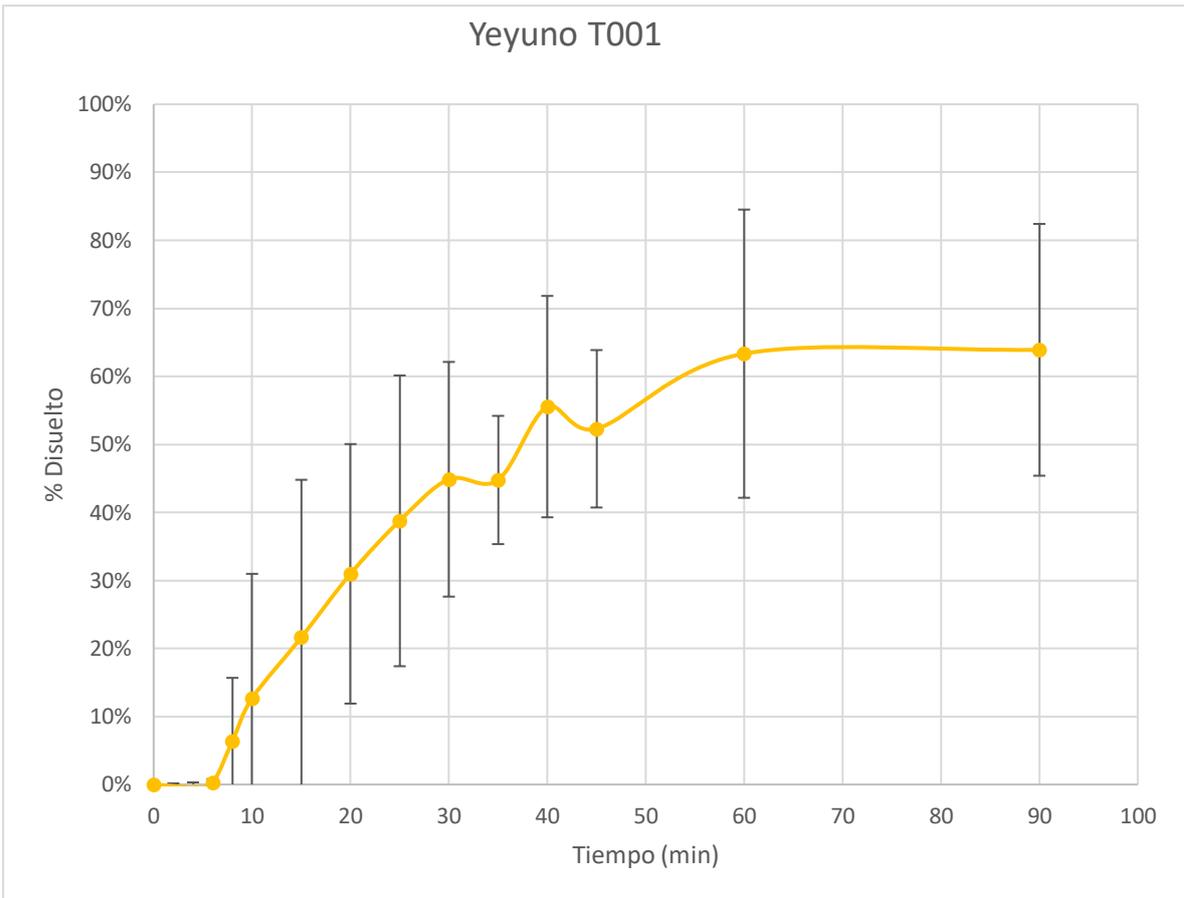


Figura 19.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal

En la figura 20 se comparan los perfiles de las tres formulaciones.

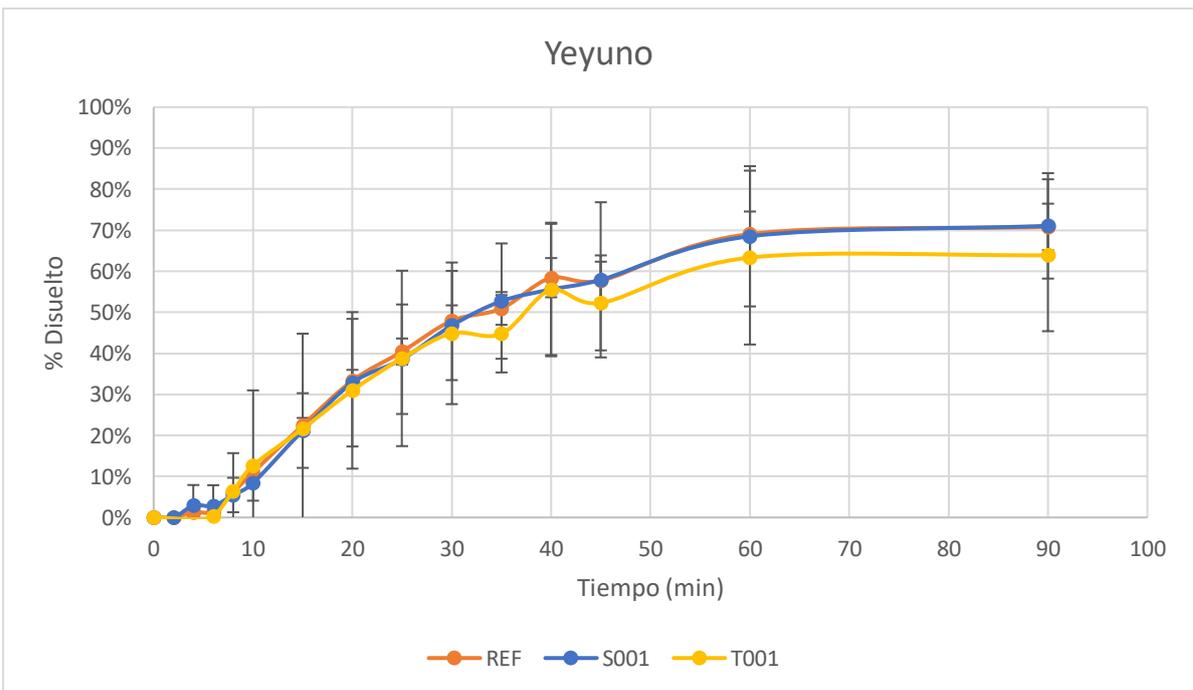


Figura 20.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF, S001 y T001 a pH 6.8

III.1.4 Ensayo de disolución total

Las tablas 16, 17, 18 y las figuras 21, 22, 23 muestran los resultados de la disolución de diferentes lotes en los tres medios gástrico, duodenal y yeyunal.

Tabla 16. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	5%	10%	5%	7%	0,03	44,14
4	18%	21%	16%	18%	0,02	13,78
6	21%	21%	23%	22%	0,01	5,39
8	27%	28%	26%	27%	0,01	3,26
10	32%	32%	31%	31%	0,01	2,07
15	43%	42%	40%	42%	0,01	2,85
20	52%	47%	49%	49%	0,03	5,49
25	57%	50%	54%	54%	0,04	6,62
30	64%	57%	59%	60%	0,04	6,19
35	66%	57%	61%	61%	0,04	6,61
40	72%	63%	69%	68%	0,05	6,96
45	72%	61%	68%	67%	0,05	7,69
60	84%	72%	80%	79%	0,06	7,63
90	85%	73%	81%	80%	0,06	7,75

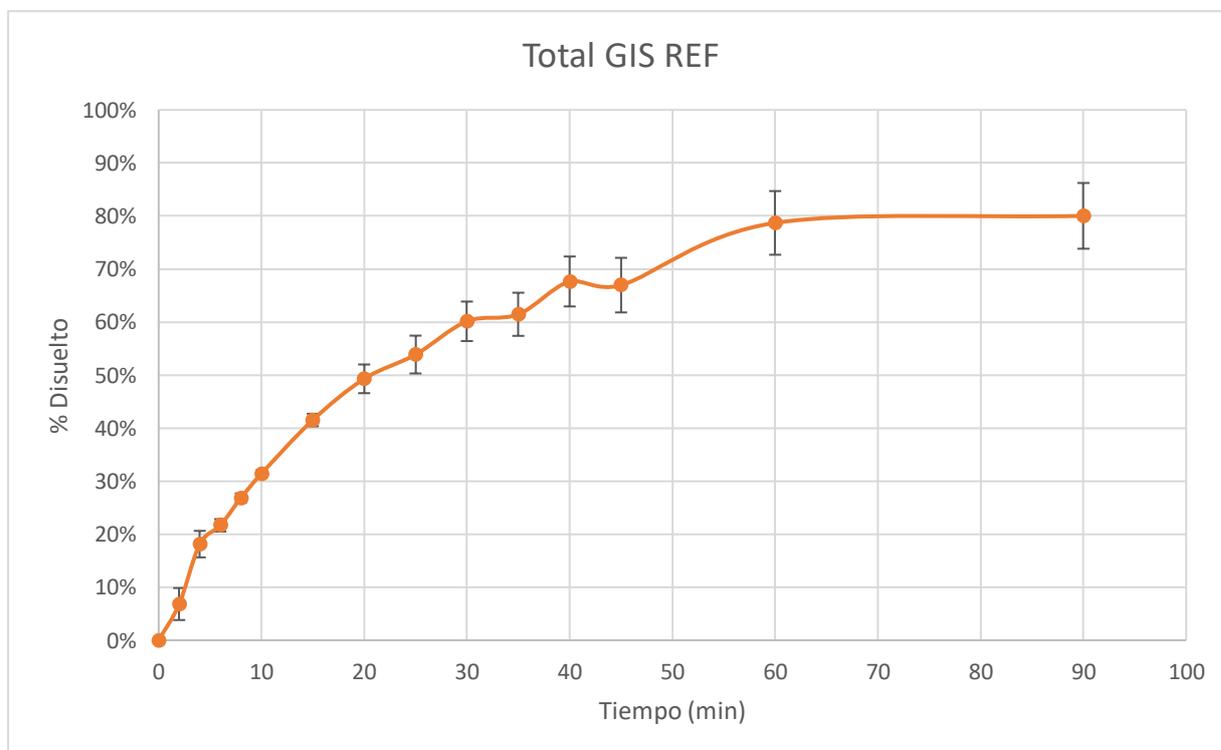


Figura 21. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.

Tabla 17. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	2%	6%	3%	4%	0,02	49,54
4	9%	26%	13%	16%	0,09	54,88
6	12%	30%	18%	20%	0,09	46,75
8	18%	34%	20%	24%	0,09	36,96
10	17%	35%	28%	27%	0,09	33,98
15	22%	50%	38%	37%	0,14	37,95
20	27%	66%	42%	45%	0,20	44,62
25	31%	67%	47%	48%	0,18	37,54
30	40%	76%	50%	55%	0,19	33,72
35	40%	80%	62%	61%	0,20	32,74
40	43%	86%	60%	63%	0,22	34,35
45	42%	91%	63%	65%	0,24	37,69
60	53%	99%	77%	76%	0,23	30,47
90	57%	91%	85%	78%	0,18	23,24

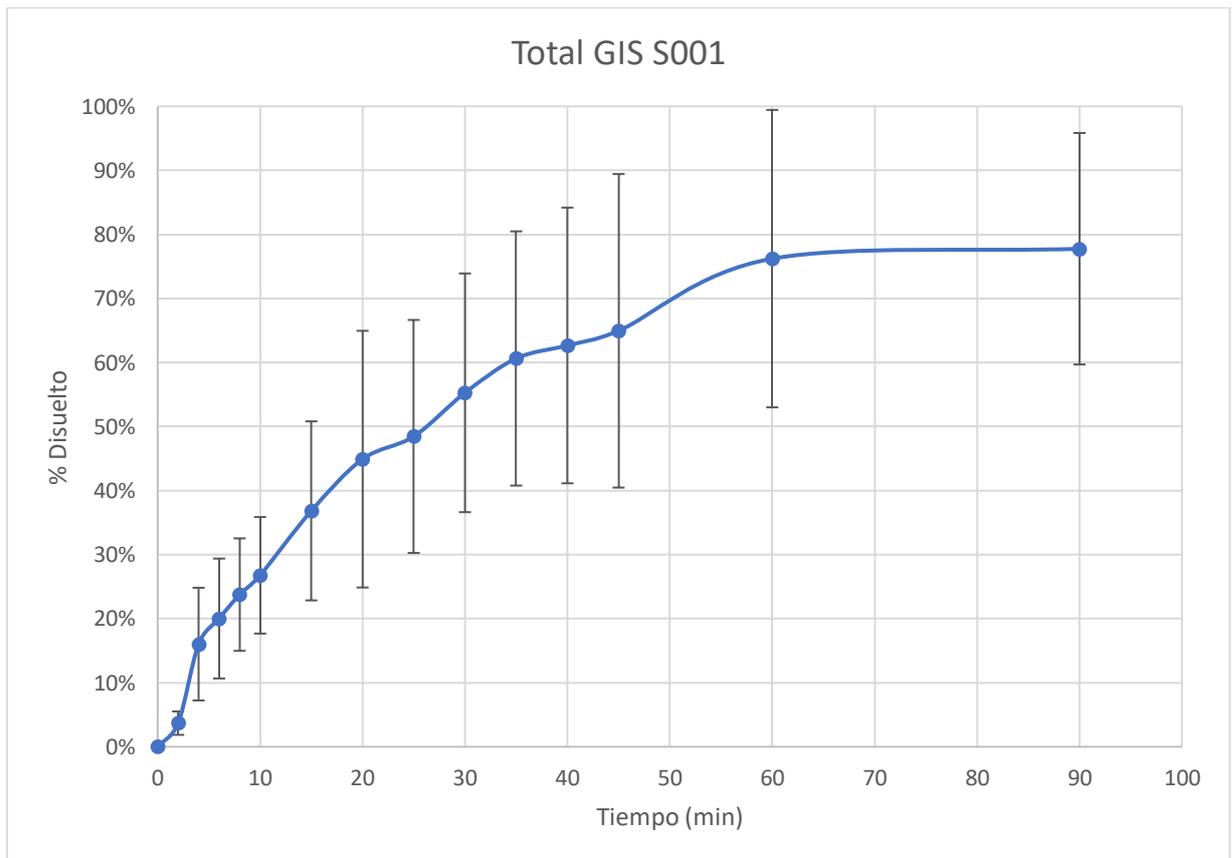


Figura 22. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.

Tabla 18. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
2	17%	0%	0%	6%	0,10	175,34
4	26%	3%	10%	13%	0,12	89,87
6	26%	7%	20%	18%	0,09	53,15
8	39%	11%	23%	24%	0,14	57,38
10	52%	13%	26%	30%	0,20	66,70
15	61%	19%	33%	37%	0,21	56,15
20	62%	30%	41%	44%	0,16	37,05
25	70%	30%	49%	50%	0,20	40,23
30	71%	38%	57%	55%	0,17	30,62
35	60%	42%	60%	54%	0,10	19,16
40	79%	46%	64%	63%	0,17	26,27
45	70%	47%	64%	61%	0,12	20,06
60	92%	49%	74%	72%	0,22	30,45
90	90%	53%	75%	73%	0,19	25,93

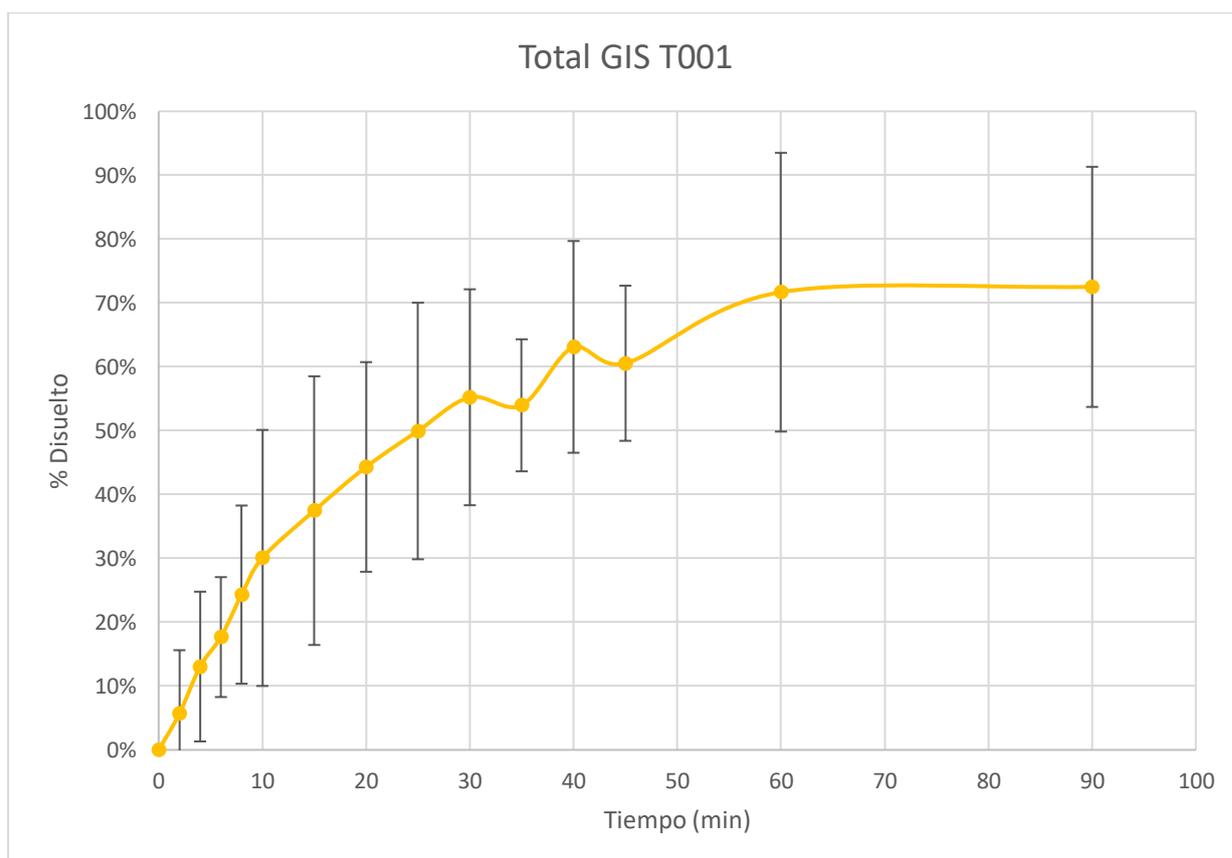


Figura 23. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.

En la figura 24 se comparan los perfiles de las tres formulaciones.

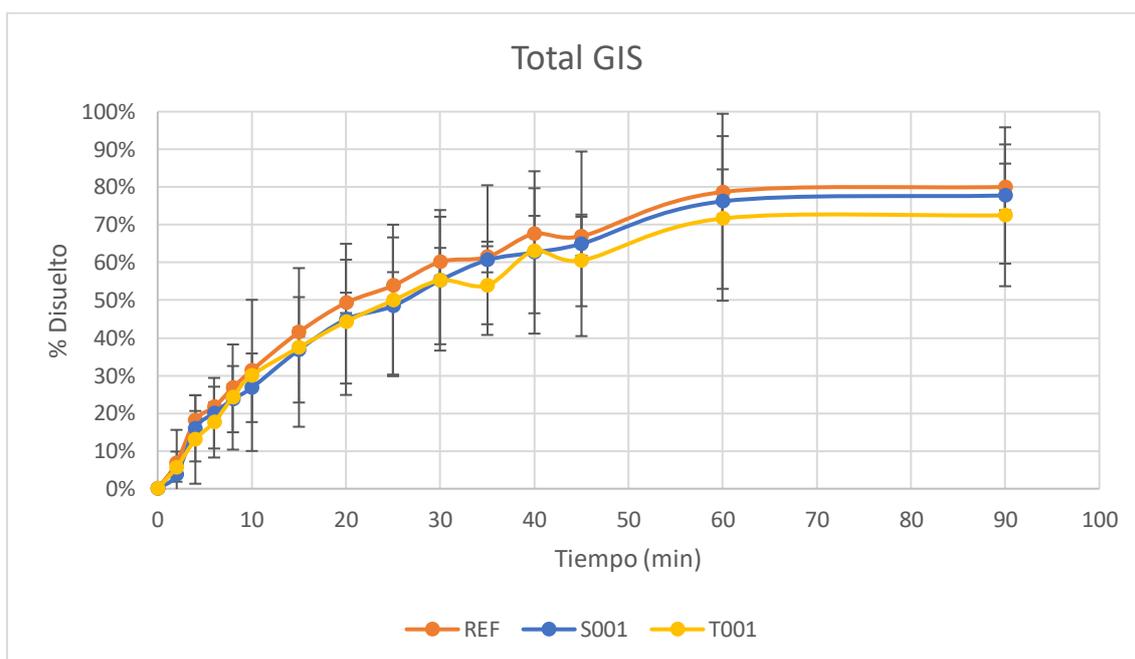


Figura 24.Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 de todo el sistema GIS con los medios USP

III.1.5 Ensayo de disolución a FaSSGF por el compartimiento gástrico

Las tablas 19, 20, 21 y las figuras 25, 26, 27 muestran los resultados de disolución de diferentes lotes. Los ensayos se realizan con un medio de disolución con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF) que imita el estómago.

Tabla 19.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF) . Desvest: desviación estándar;CV:coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	1%	1%	1%	1%	0,00	2,27
4	5%	5%	5%	5%	0,00	0,85
6	11%	11%	11%	11%	0,00	2,65
8	13%	13%	12%	13%	0,00	2,94
10	14%	14%	13%	14%	0,00	2,54
15	10%	11%	10%	10%	0,01	5,55
20	7%	10%	7%	8%	0,02	21,41
25	5%	7%	4%	5%	0,01	23,60
30	3%	4%	3%	3%	0,01	20,01
35	2%	3%	2%	2%	0,01	28,85
40	1%	2%	1%	1%	0,01	43,01
45	1%	2%	1%	1%	0,01	43,56
60	1%	2%	1%	1%	0,01	48,44
90	1%	2%	1%	1%	0,01	48,53

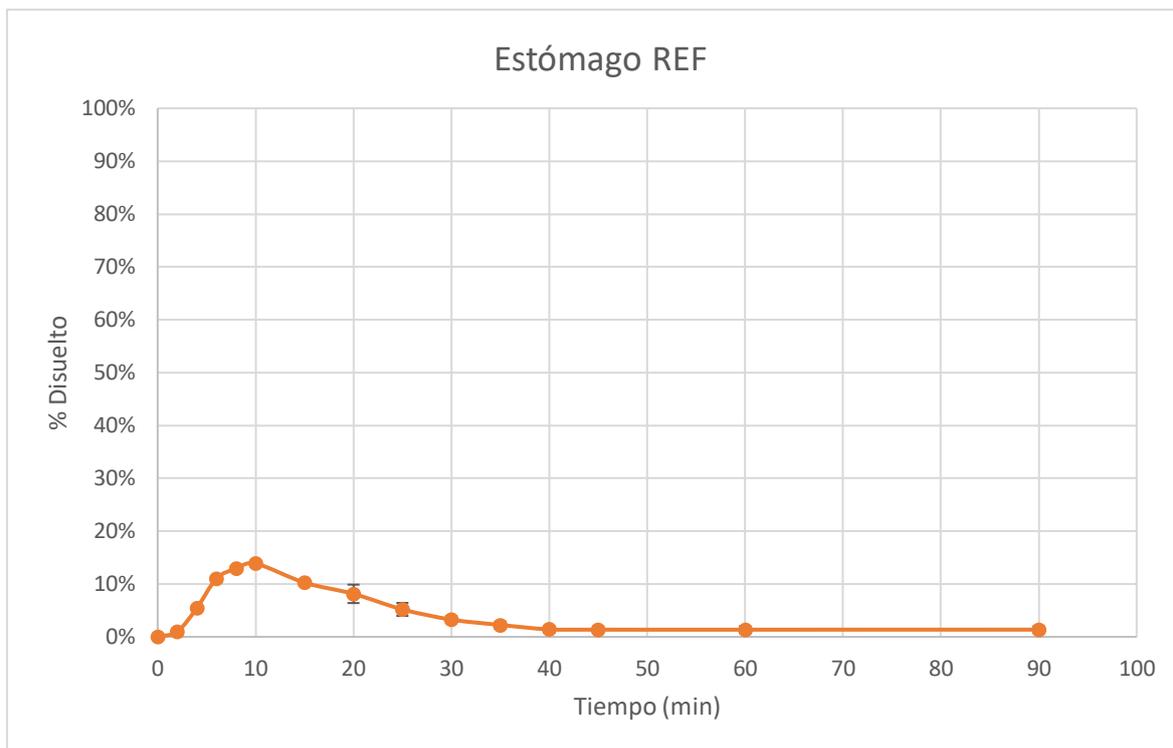


Figura 25.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).

Tabla 20.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF) . Desvest: desviación estándar;CV:coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0	0,00	0,00
2	6%	7%	11%	8%	0,02	28,31
4	10%	11%	12%	11%	0,01	8,59
6	10%	11%	12%	11%	0,01	7,47
8	9%	13%	11%	11%	0,02	17,06
10	8%	13%	10%	11%	0,03	25,00
15	6%	8%	8%	7%	0,01	15,56
20	4%	5%	6%	5%	0,01	23,56
25	2%	5%	4%	4%	0,01	32,03
30	3%	2%	2%	2%	0,01	25,55
35	1%	1%	1%	1%	0,00	22,03
40	0%	1%	0%	1%	0,00	28,78
45	1%	1%	0%	1%	0,00	18,83
60	1%	1%	1%	1%	0,00	5,60
90	1%	1%	1%	1%	0,00	10,75

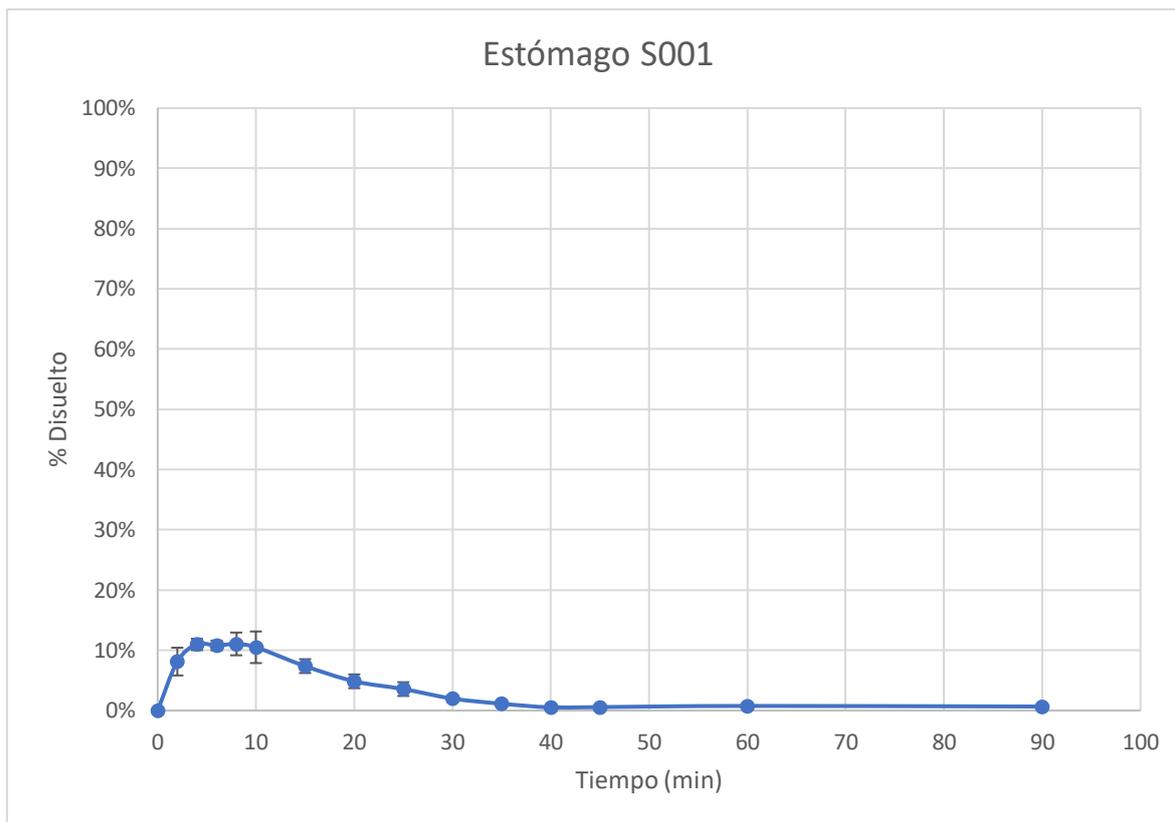


Figura 26.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).

Tabla 21.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF). Desvest: desviación estándar;CV:coeficiente de variación.

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0%	0,00	0,00
2	0%	0%	3%	1%	0,01	159,03
4	1%	11%	2%	5%	0,05	109,73
6	5%	17%	9%	11%	0,06	58,06
8	8%	17%	12%	12%	0,05	39,59
10	8%	16%	16%	13%	0,04	34,25
15	7%	13%	9%	9%	0,03	31,88
20	5%	9%	6%	7%	0,02	37,31
25	2%	6%	4%	4%	0,02	46,51
30	1%	4%	3%	3%	0,01	51,36
35	1%	3%	2%	2%	0,01	55,31
40	0%	2%	1%	1%	0,01	65,19
45	0%	2%	1%	1%	0,01	59,74
60	0%	2%	1%	1%	0,01	66,31
90	0%	2%	1%	1%	0,01	64,95

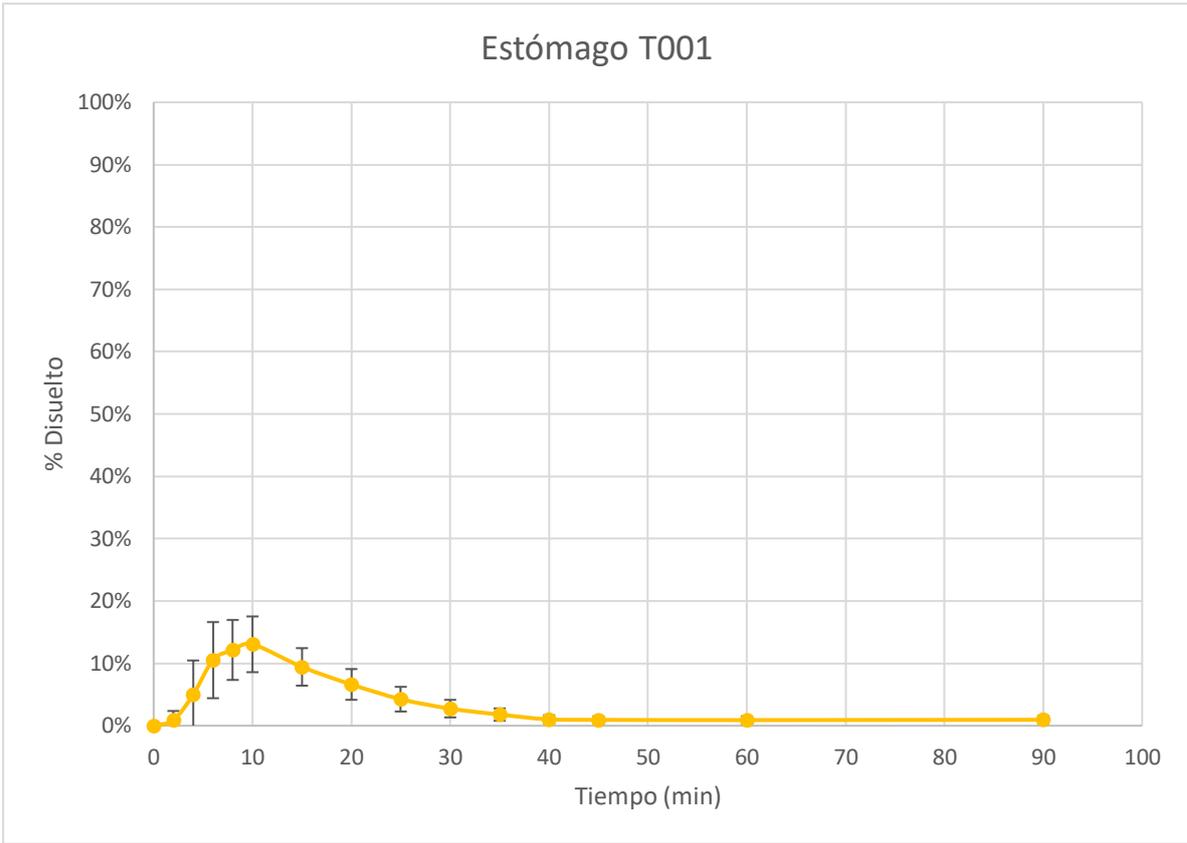


Figura 27.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Gastric Fluid (FaSSGF).

En la figura 28 se comparan los perfiles de las tres formulaciones.

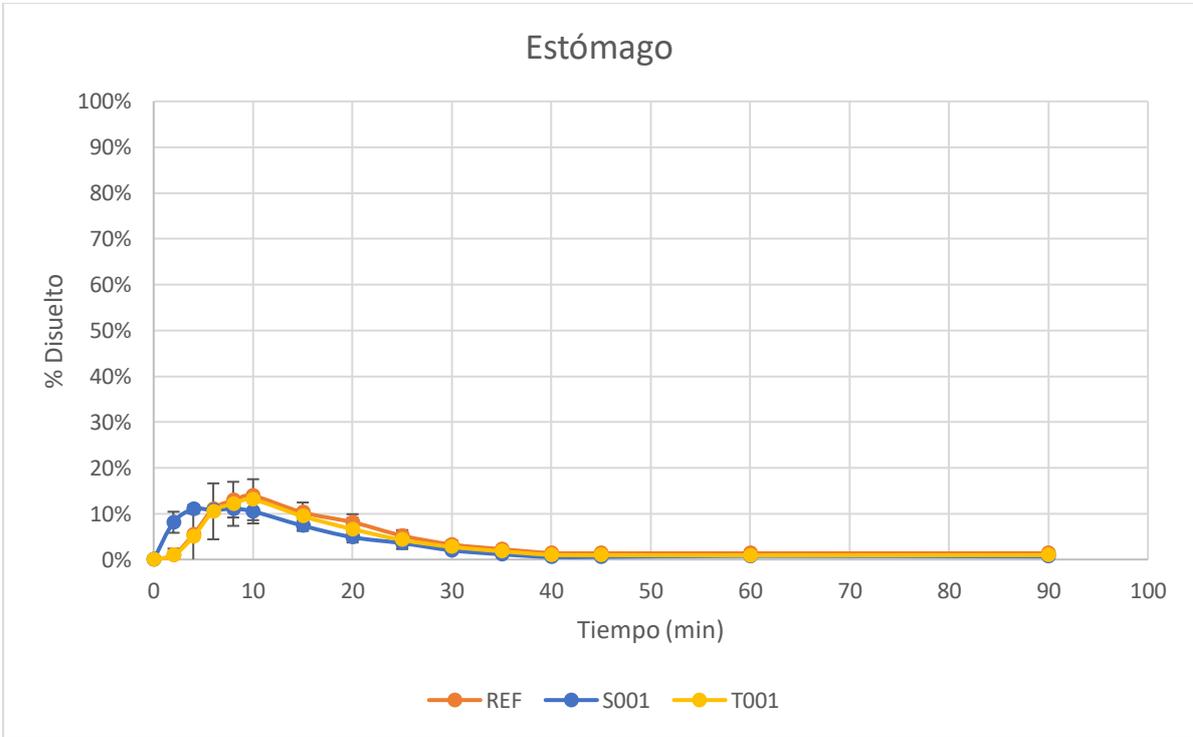


Figura 28.Perfiles de disolución de Atorvastatina de lotes REF, S001 y T001 en el estómago

III.1.6 Ensayo de disolución a FaSSIF por el compartimiento duodenal

Las tablas 22, 23, 24 y las figuras 29, 30, 31 muestran los resultados de disolución de diferentes lotes. Los ensayos se realizan con un medio de disolución con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF) que imita el duodeno.

Tabla 22. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF). Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
4	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
6	1%	1%	1%	1%	0,00	1,21
8	3%	3%	3%	3%	0,00	1,40
10	4%	4%	4%	4%	0,00	2,88
15	5%	5%	5%	5%	0,00	2,08
20	5%	6%	6%	6%	0,00	1,96
25	6%	6%	6%	6%	0,00	2,08
30	6%	6%	6%	6%	0,00	2,88
35	5%	5%	5%	5%	0,00	1,40
40	6%	5%	5%	5%	0,00	1,21
45	6%	5%	6%	6%	0,00	2,97
60	5%	5%	5%	5%	0,00	2,27
90	5%	5%	6%	5%	0,00	6,18

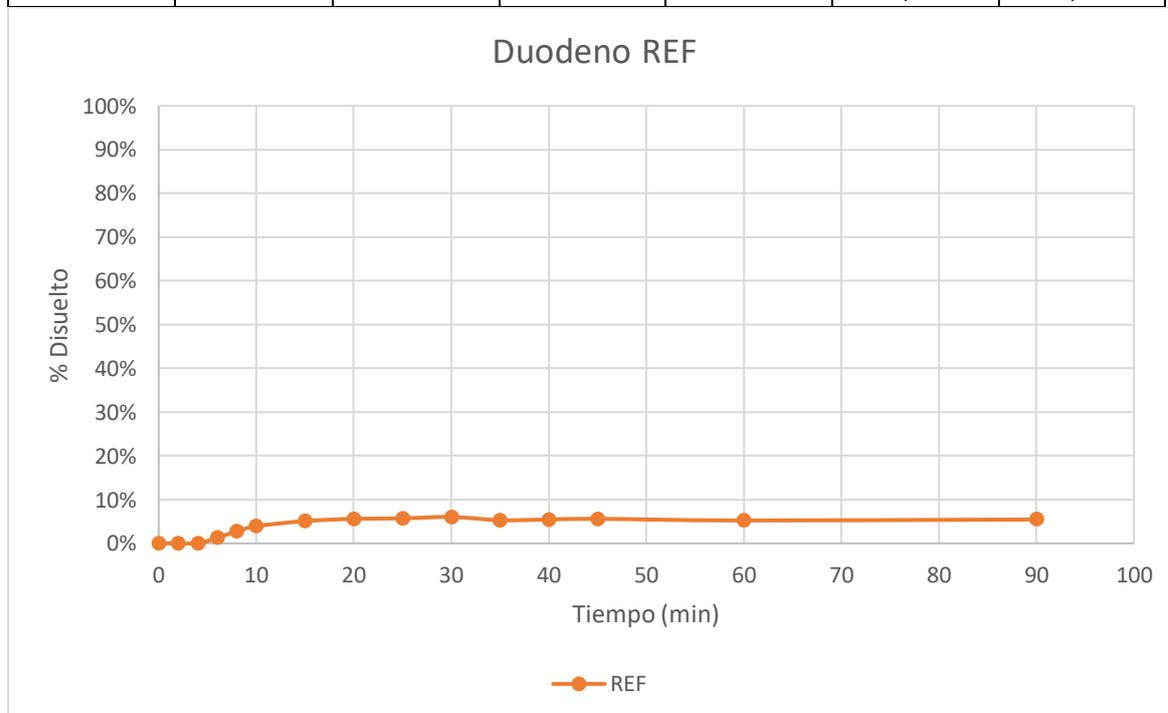


Figura 29. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).

Tabla 23. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF). Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
4	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
6	2%	0%	4%	2%	0,02	99,03
8	3%	4%	4%	4%	0,01	21,29
10	3%	4%	5%	4%	0,01	19,19
15	4%	5%	6%	5%	0,01	19,39
20	5%	5%	5%	5%	0,00	3,24
25	5%	5%	6%	5%	0,00	3,26
30	5%	5%	4%	5%	0,01	12,92
35	5%	4%	4%	4%	0,00	10,89
40	5%	4%	3%	4%	0,01	16,02
45	5%	4%	3%	4%	0,01	13,78
60	3%	3%	3%	3%	0,00	13,09
90	3%	3%	2%	2%	0,00	21,10

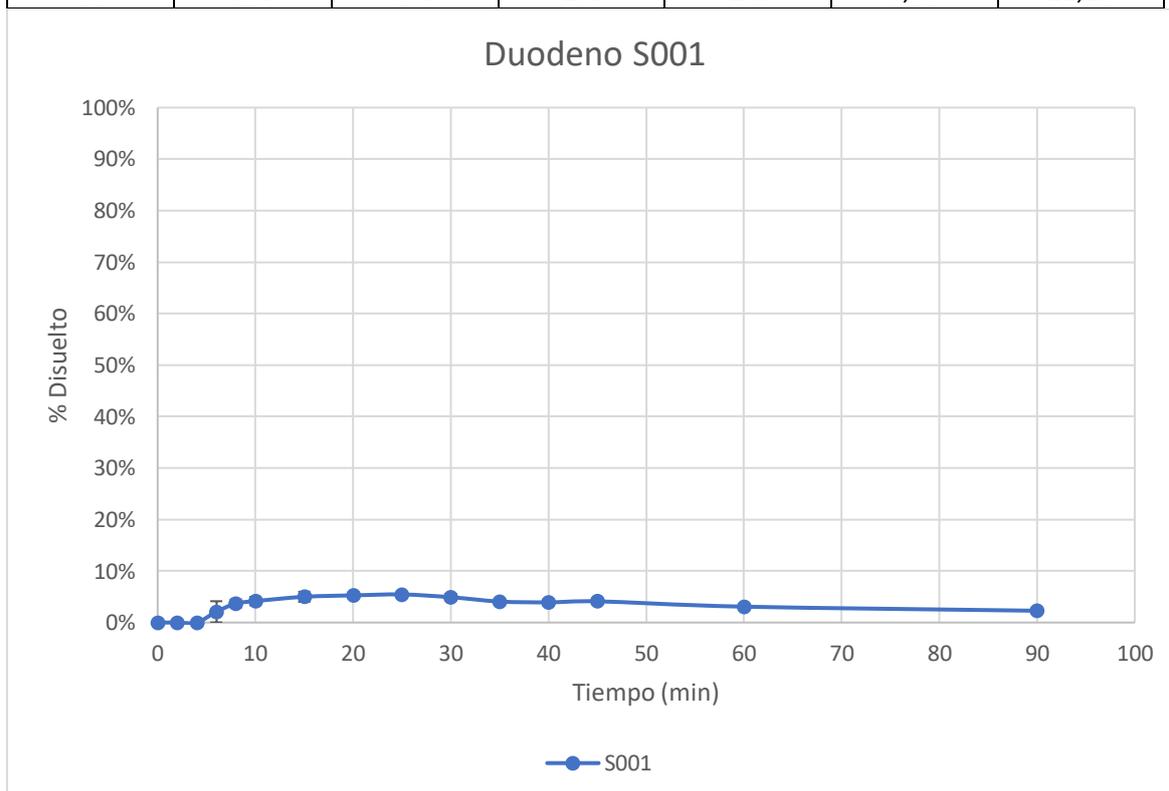


Figura 30. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).

Tabla 24. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF). Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0%	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
4	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
6	0%	1%	2%	1%	0,01	92,46
8	1%	3%	4%	3%	0,02	58,94
10	2%	4%	6%	4%	0,02	47,63
15	5%	6%	5%	5%	0,01	12,43
20	6%	6%	5%	6%	0,01	13,40
25	6%	6%	5%	6%	0,01	15,57
30	7%	7%	4%	6%	0,02	25,07
35	7%	6%	4%	6%	0,01	20,85
40	7%	6%	4%	6%	0,01	22,96
45	7%	5%	5%	6%	0,01	24,99
60	7%	5%	4%	5%	0,02	31,44
90	8%	5%	3%	5%	0,03	51,96

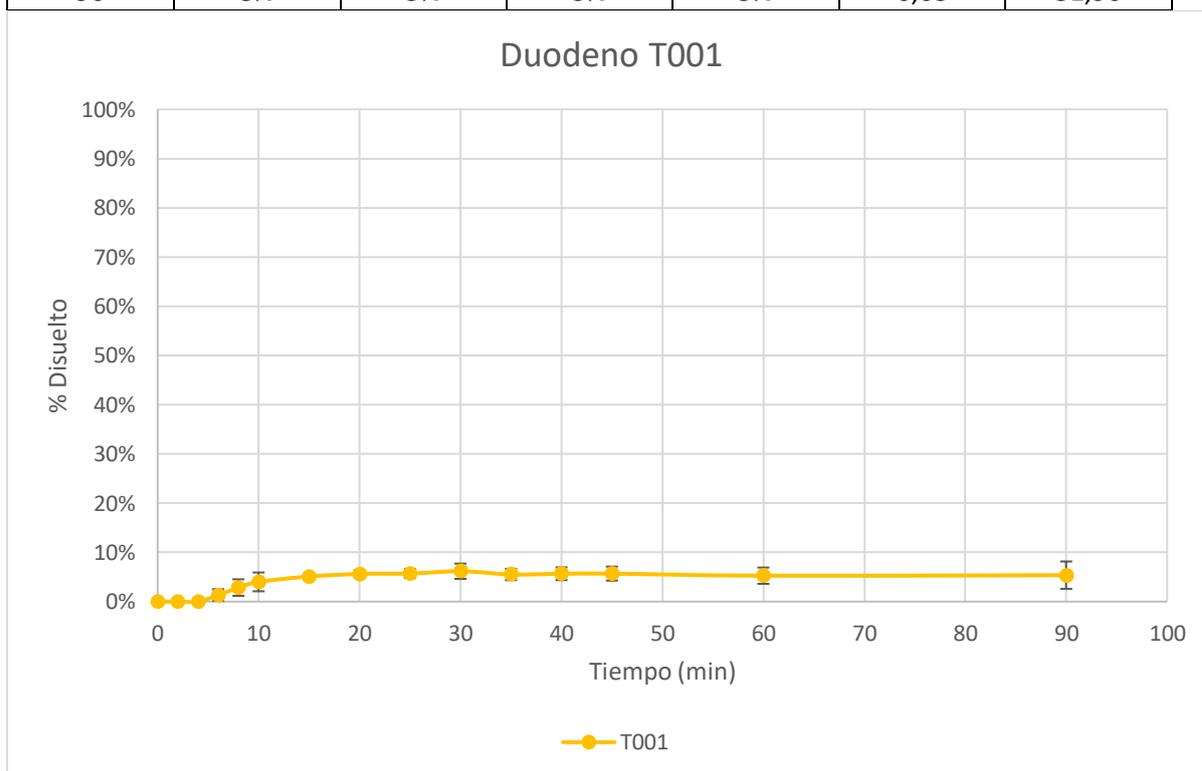


Figura 31. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 con Fasted State Simulated Intestinal Fluid (FaSSIF).

En la figura 32 se comparan los perfiles de las tres formulaciones.

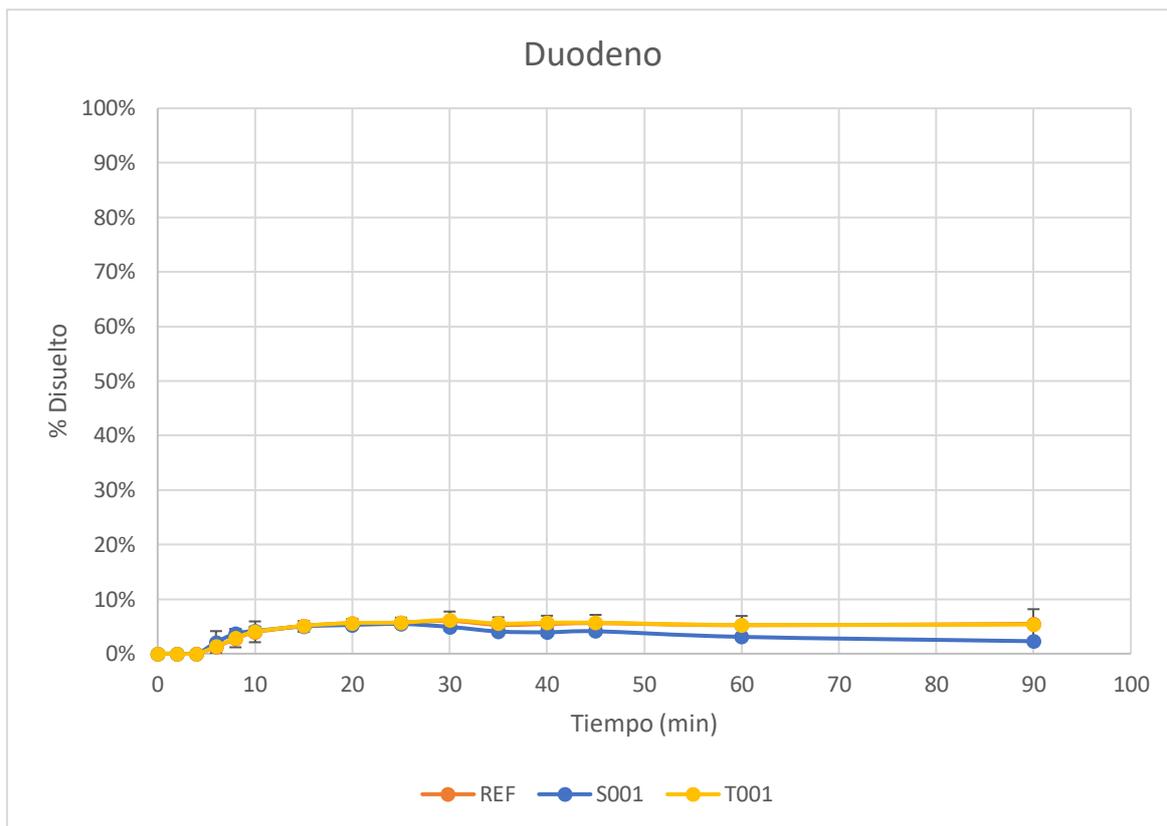


Figura 32.Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 en el Duodeno

III.1.7 Ensayo de disolución del compartimiento yeyunal

Las tablas 25, 26, 27 y las figuras 33, 34, 35 muestran los resultados de disolución de diferentes lotes. Los ensayos se realizan sin un medio de disolución ya que la parte yeyunal está vacía.

Tabla 25.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal. Desvest: desviación estándar;CV:coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	86,71
4	0%	0%	0%	0%	0,00	86,61
6	1%	1%	1%	1%	0,00	2,61
8	3%	3%	3%	3%	0,00	1,96
10	7%	6%	6%	7%	0,00	2,00
15	14%	14%	13%	14%	0,01	4,29
20	25%	25%	23%	24%	0,01	4,70
25	29%	28%	26%	28%	0,01	4,29
30	34%	32%	32%	33%	0,01	2,00
35	41%	41%	39%	40%	0,01	1,96
40	43%	42%	46%	44%	0,02	4,15
45	45%	44%	43%	44%	0,01	2,41
60	48%	46%	44%	46%	0,02	4,54
90	54%	59%	50%	54%	0,05	8,92

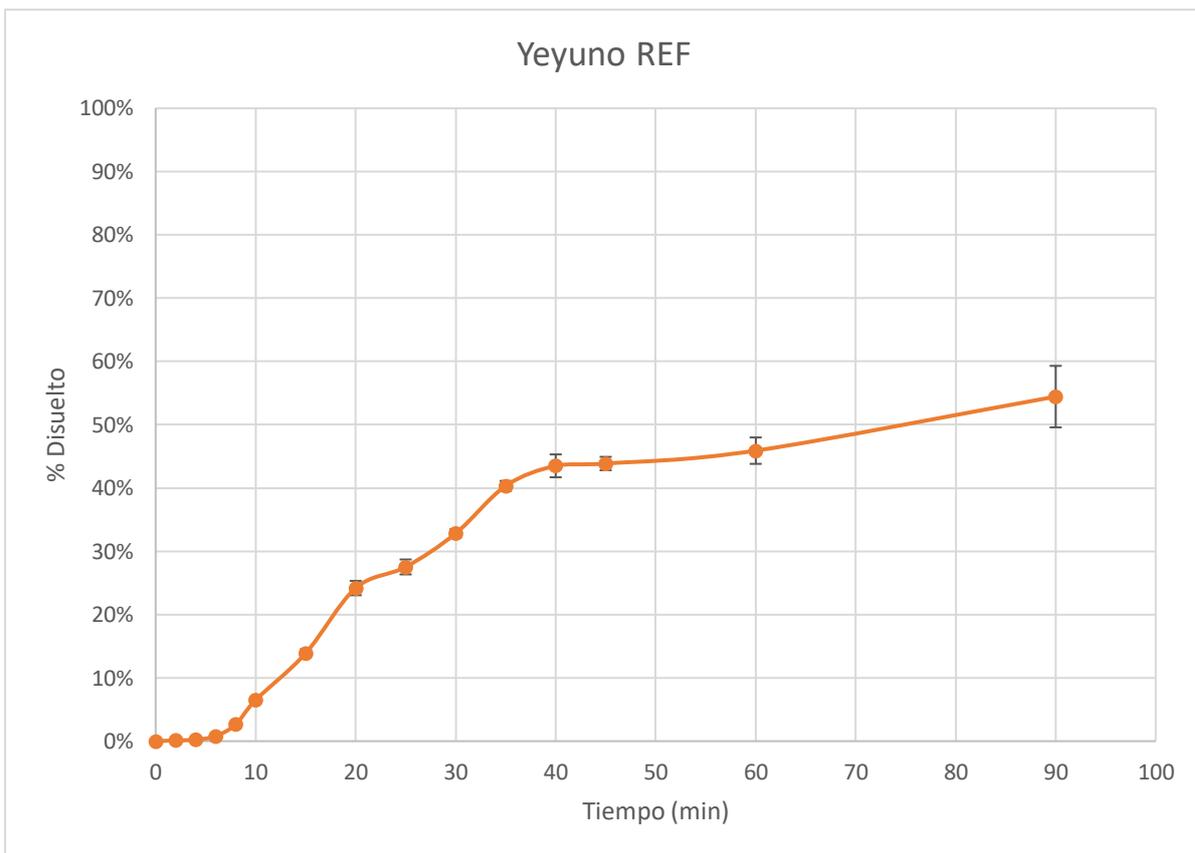


Figura 33.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en el compartimiento yeyunal

Tabla 26.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal. Desvest: desviación estándar;CV:coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	413,68
4	0%	1%	3%	1%	0,01	107,03
6	1%	2%	6%	3%	0,02	79,35
8	3%	4%	10%	6%	0,04	63,10
10	5%	7%	14%	9%	0,05	56,42
15	12%	20%	27%	19%	0,07	37,64
20	18%	25%	29%	24%	0,05	22,64
25	22%	32%	34%	30%	0,06	21,75
30	26%	35%	26%	29%	0,05	17,72
35	29%	38%	25%	31%	0,07	21,57
40	30%	39%	30%	33%	0,05	15,69
45	29%	39%	24%	31%	0,08	25,43
60	27%	43%	28%	33%	0,09	26,28
90	31%	44%	33%	36%	0,07	20,13

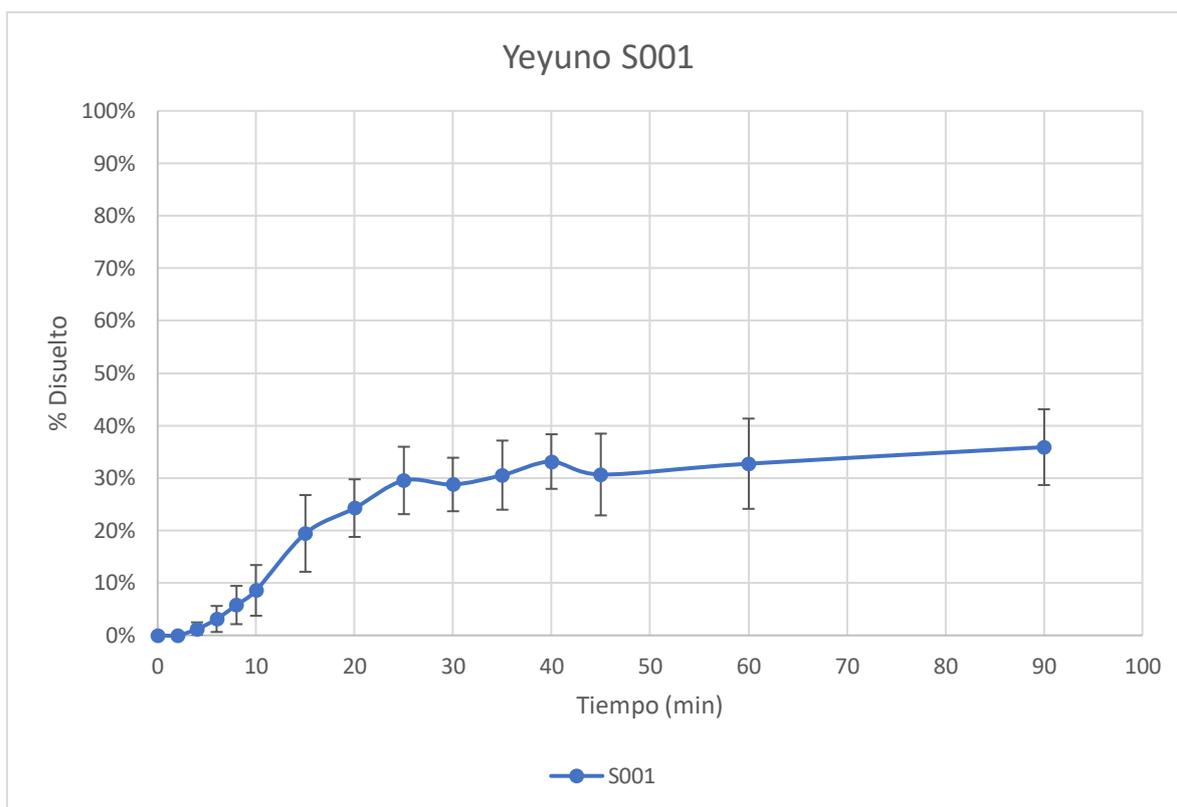


Figura 34.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en el compartimiento yeyunal

Tabla 27.Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal. Desvest: desviación estándar;CV:coeficiente de variación.

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0	0	0	0%	0,00	0,00
2	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
4	0%	0%	0%	0%	0,01	0,00
6	0%	1%	1%	1%	0,01	89,55
8	0%	2%	5%	3%	0,03	103,90
10	0%	4%	15%	6%	0,08	125,61
15	4%	12%	25%	14%	0,11	78,70
20	19%	21%	31%	24%	0,07	27,68
25	22%	25%	36%	27%	0,07	27,05
30	32%	26%	39%	32%	0,07	20,69
35	39%	36%	42%	39%	0,03	7,98
40	44%	49%	44%	46%	0,03	7,37
45	45%	39%	45%	43%	0,03	7,86
60	47%	43%	46%	46%	0,02	4,97
90	51%	53%	51%	52%	0,01	2,29

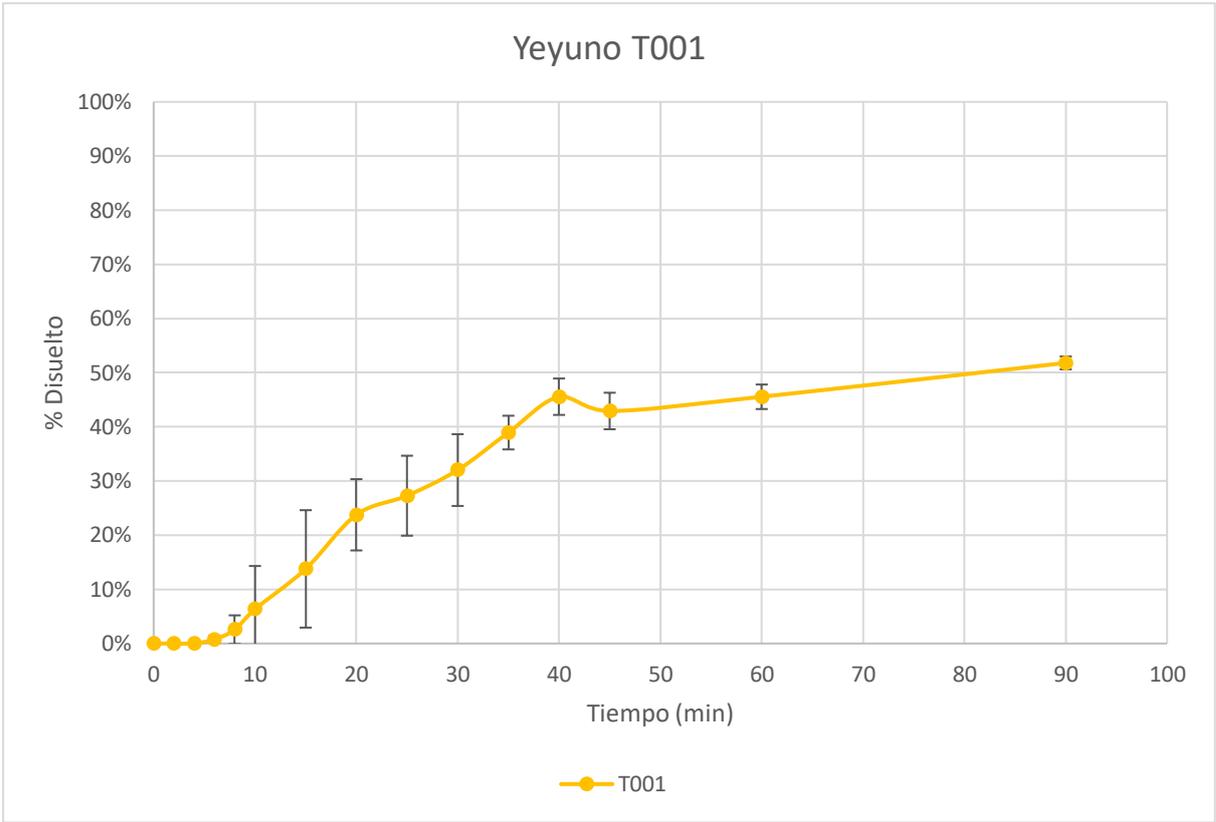


Figura 35.Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en el compartimiento yeyunal

En la figura 36 se comparan los perfiles de las tres formulaciones.

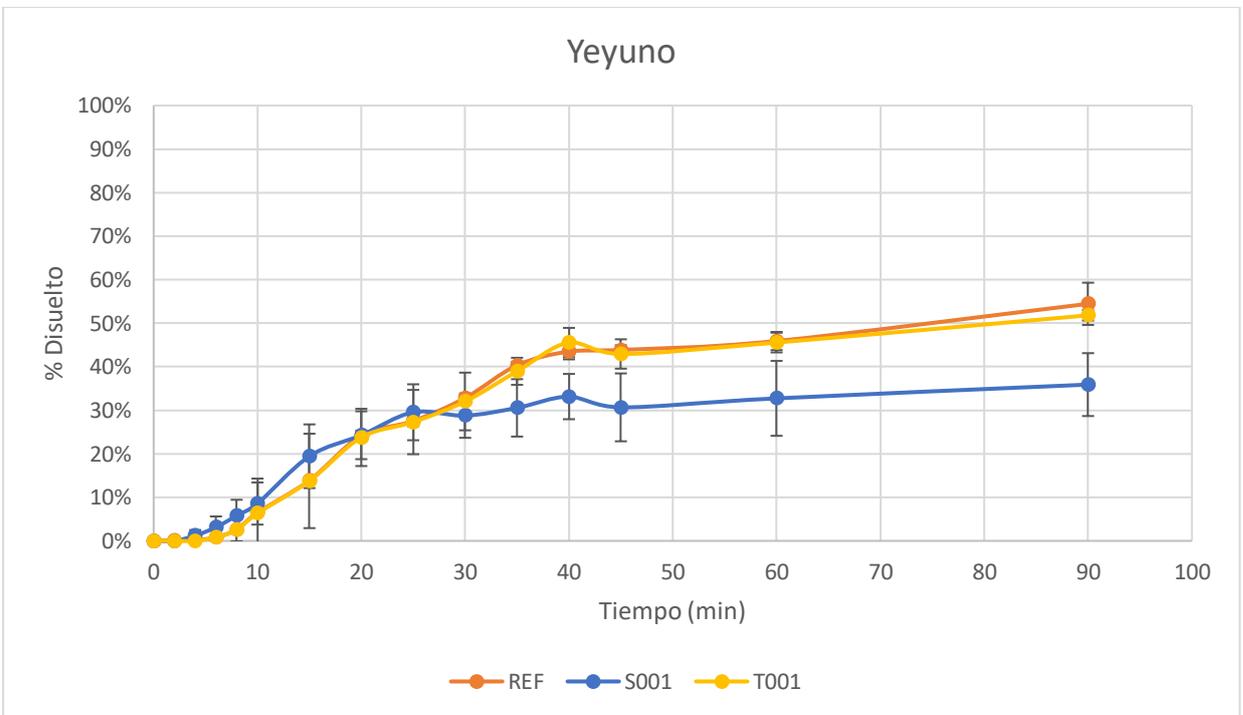


Figura 36.Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 en el Yeyuno

III.1.8 Ensayo de disolución total

Las tablas 28, 29, 30 y las figuras 37, 38, 39 muestran los resultados de la disolución de diferentes lotes en los tres medios gástrico, duodenal y yeyunal.

Tabla 28. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	REF1	REF2	REF3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	1%	1%	1%	1%	0,00	11,25
4	5%	6%	6%	5%	0,00	4,44
6	13%	12%	12%	13%	0,00	2,45
8	18%	18%	17%	18%	0,00	2,45
10	24%	24%	23%	24%	0,00	1,46
15	29%	29%	28%	29%	0,01	3,34
20	37%	40%	35%	38%	0,02	6,50
25	39%	40%	36%	38%	0,02	4,74
30	42%	42%	41%	42%	0,01	1,38
35	48%	49%	46%	48%	0,01	2,59
40	49%	50%	52%	50%	0,01	2,95
45	52%	51%	50%	51%	0,01	1,84
60	54%	54%	50%	52%	0,02	4,10
90	61%	67%	56%	61%	0,05	8,47

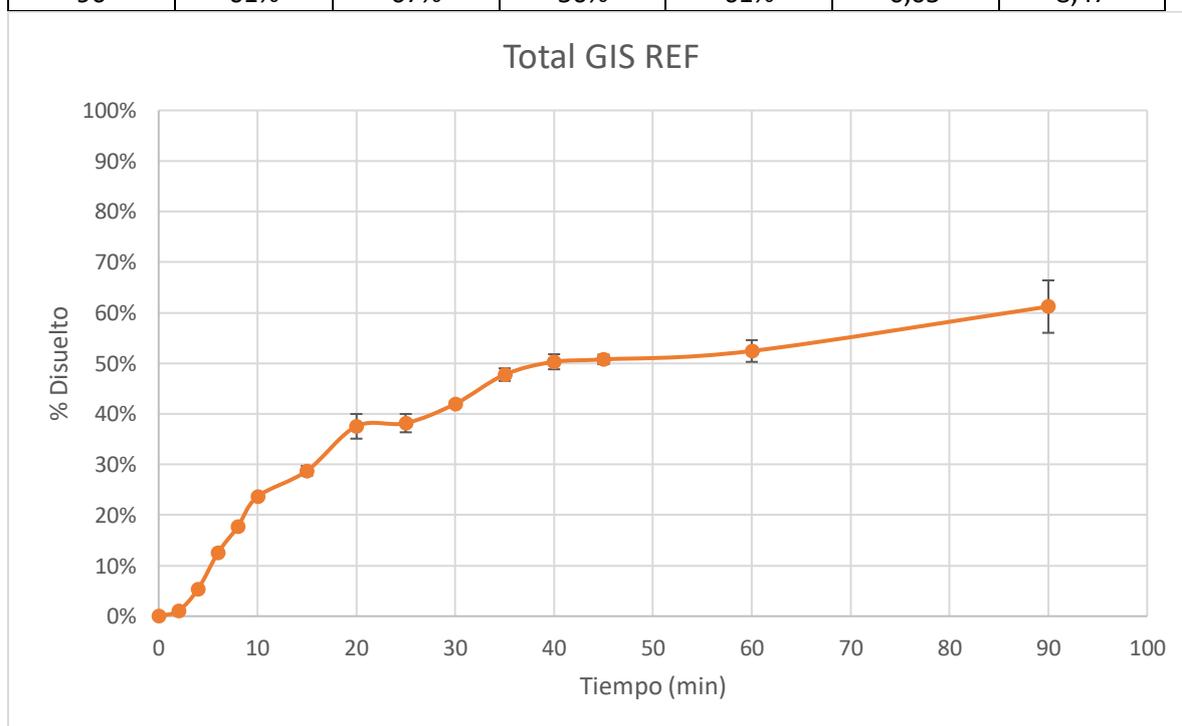


Figura 37. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote REF en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.

Tabla 29. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	S001_1	S001_2	S001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0	0,00	0,00
2	6%	7%	11%	8%	0,02	28,00
4	10%	11%	15%	12%	0,02	17,97
6	13%	13%	22%	16%	0,05	31,14
8	15%	21%	26%	21%	0,05	26,14
10	16%	25%	29%	23%	0,07	28,71
15	22%	33%	40%	32%	0,09	28,72
20	27%	36%	41%	34%	0,07	19,70
25	30%	42%	44%	39%	0,08	19,63
30	34%	42%	32%	36%	0,05	14,95
35	35%	43%	29%	36%	0,07	18,53
40	35%	44%	34%	38%	0,05	14,23
45	34%	44%	28%	35%	0,08	23,32
60	31%	47%	32%	37%	0,09	24,17
90	34%	47%	35%	39%	0,07	19,07

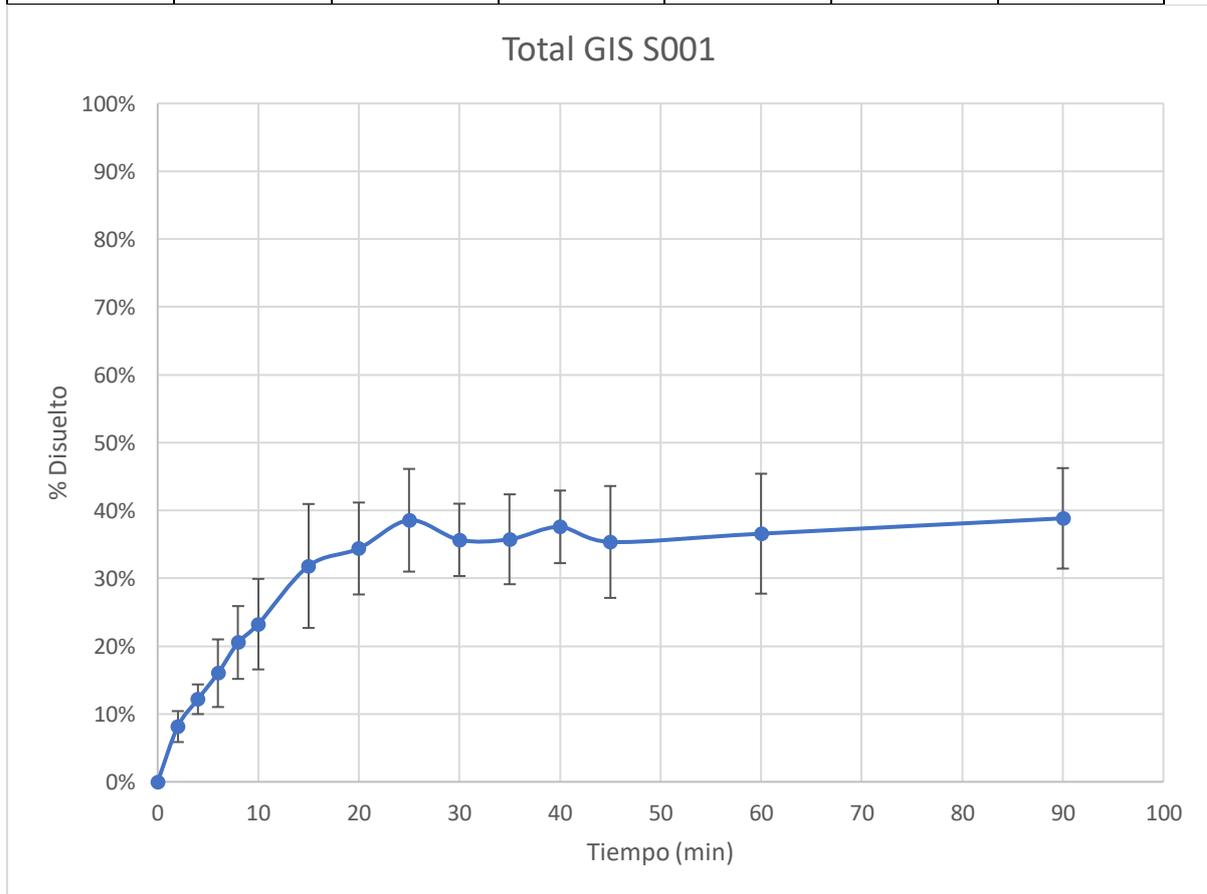


Figura 38. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote S001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal

Tabla 30. Porcentaje de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal. Desvest: desviación estándar; CV: coeficiente de variación.

Time	T001_1	T001_2	T001_3	Promedio	Desvest	CV%
0	0%	0%	0%	0%	0,00	0,00
2	0%	0%	2%	1%	0,01	155,61
4	1%	11%	1%	5%	0,06	123,67
6	5%	20%	13%	13%	0,07	57,41
8	9%	23%	21%	18%	0,08	44,65
10	10%	24%	37%	23%	0,13	57,08
15	15%	31%	39%	28%	0,12	42,04
20	29%	37%	42%	36%	0,06	17,82
25	30%	37%	44%	37%	0,07	18,60
30	41%	36%	46%	41%	0,05	11,94
35	46%	44%	48%	46%	0,02	4,33
40	51%	57%	49%	52%	0,04	7,57
45	52%	46%	51%	50%	0,03	6,64
60	55%	50%	51%	52%	0,02	4,83
90	59%	60%	55%	58%	0,03	5,03

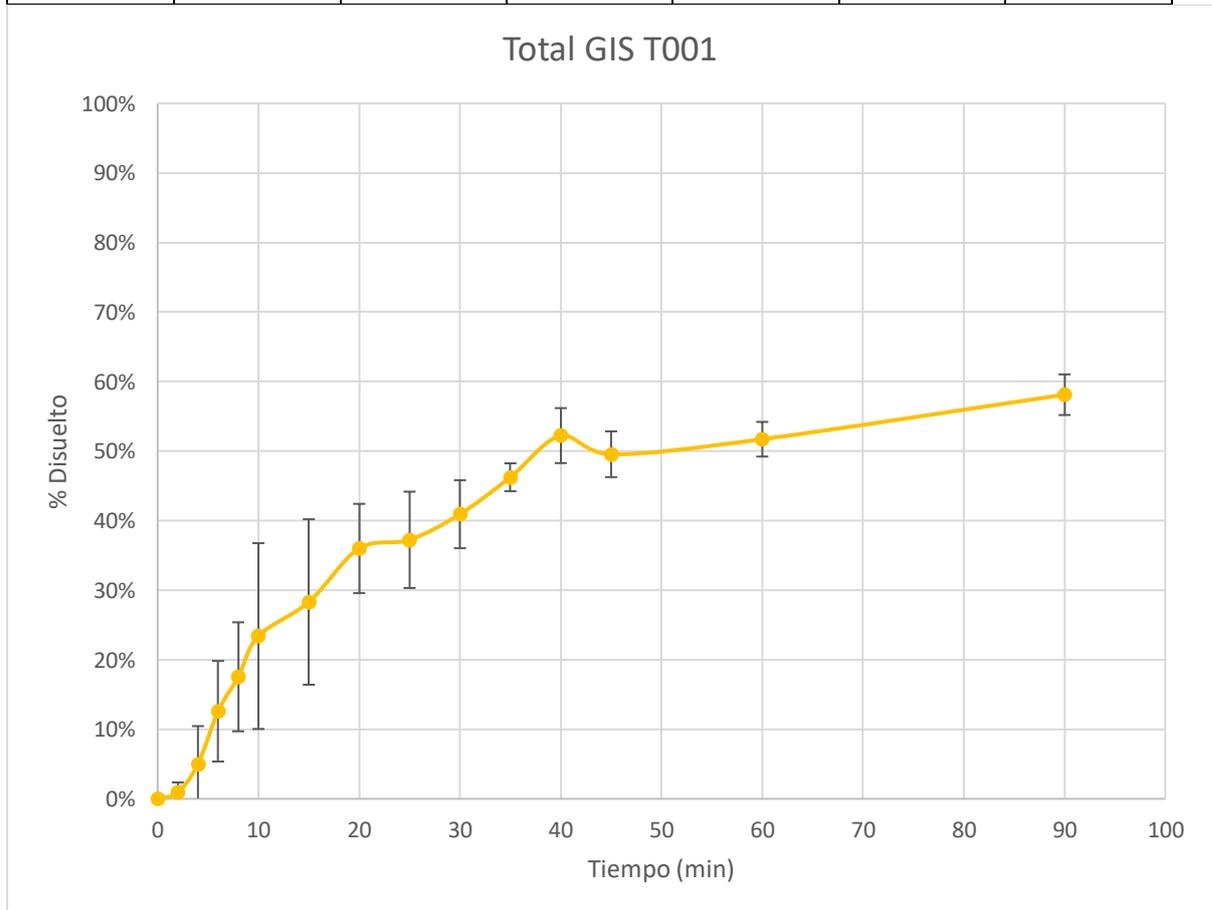


Figura 39. Perfiles de disolución de Atorvastatina del lote T001 en los tres compartimientos gástrico, duodenal y yeyunal.

En la figura 40 se comparan los perfiles de las tres formulaciones.

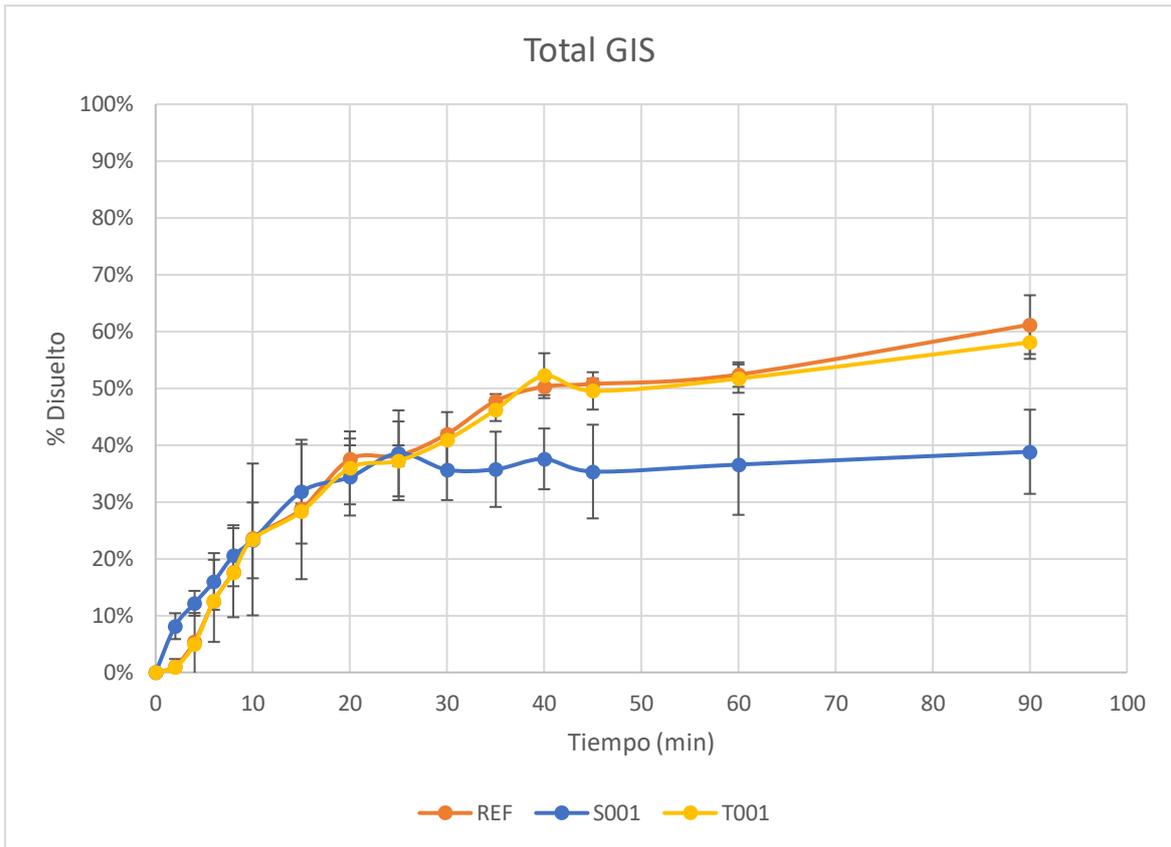


Figura 40.Perfiles de disolución de Atorvastatina de los lotes REF, S001 y T001 en todo el GIS

En la tabla 31 se presentan los datos de f2 comparando los perfiles completos de

Tabla 31.Resultados del cálculo de F2 con los datos del total disuelto en el GIS.

Formulación	Medios USP	Medios Biorrelevantes
S001	70.56	48.57
T001	63.67	89.16

IV. Discusión

Se partía de tres formulaciones de atorvastatina/ezetimiba (REF, S001 y T001). Se disponía de datos *in vivo* de las formulaciones S001 y T001 frente a la formulación REF en los que se percibía que la formulación S001 fallaba por defecto al comparar los resultados de Cmax. S001 daba un Cmax inferior al obtenido con la formulación REF. T001 dio como resultado la bioequivalencia con la formulación REF.

Lo que se buscaba con este estudio era encontrar el método de estudio de disolución *in vitro* que fuera capaz de replicar el comportamiento *in vivo* de las formulaciones propuestas.

Los ensayos tradicionales en los aparatos convencionales aprobados con las farmacopeas realizados por la industria farmacéutica no fueron capaces de replicar este comportamiento. El GIS es un aparato que se acerca más al comportamiento *in vivo* del proceso de disolución. El GIS es especialmente útil al tratar fármacos BCS clase 2. Los BCS clase 2 tienen una baja solubilidad en alguno de los pHs del rango fisiológico gastrointestinal. El GIS hace pasar la forma farmacéutica por diferentes pHs aprovechando el paso de un medio ácido a uno más básico lo que podría aumentar, en ciertos casos, el fármaco disuelto.

Por un lado, en el caso de las formulaciones presentadas, el uso del GIS con los medios de la farmacopea no dio como resultado una discriminación entre las tres formulaciones. Esto se puede ver en el resultado de f2 de la tabla 31.

Por otro lado, al usar medios biorrelevantes (FaSSGF y FaSSIF) se alcanzaron porcentajes disueltos inferiores a los obtenidos con los medios aprobados por las farmacopeas. Si analizamos el resultado obtenido con los datos acumulados de los disueltos en todo el sistema GIS al compararlos con el factor de similitud f2, se observaron diferencias entre la formulación S001 y la REF. Además, el porcentaje disuelto de S001 fue inferior al de REF. Esto concuerda con los resultados *in vivo* por lo que se podría considerar que el uso del GIS junto a medios biorrelevantes dieron como resultado una herramienta de estudio de velocidad de disolución biopredictiva.

El uso de los medios de disolución biorrelevantes (FaSSGF y FaSSIF) se justifica además debido a el logP de 5,39 de la atorvastatina. En el artículo de Mudie et.al. [51] se establece un árbol de decisión a la hora de elegir el medio de disolución más biopredictivo. La atorvastatina tiene carácter lipófilo (LogP > 3) y por lo tanto, y siguiendo el árbol de decisión, el uso de medios con sales biliares y fosfolípidos ayuda a que el proceso de disolución sea más cercano a la realidad fisiológica.

Además, el uso de una herramienta como el GIS unido a los medios biopredictivos demuestran que cambios en la solubilidad en el rango de pHs fisiológicos influyen en el parámetro velocidad de disolución de las formulaciones, que es el limitante para la biodisponibilidad de los BCS clase 2.

El hecho de que los medicamentos que contienen principios activos de la Clase 2 del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) no cumplan con los criterios de exención de bioequivalencia destaca una limitación potencial de los métodos convencionales, como los descritos en la USP, para evaluar la equivalencia *in vitro* de estos medicamentos. Los medicamentos de la Clase 2 del BCS a menudo presentan

desafíos únicos en cuanto a la disolución y la biodisponibilidad, debido a su baja solubilidad y alta permeabilidad.[52]

Los métodos convencionales de evaluación de bioequivalencia se basan en ensayos de disolución estándar, que no siempre reflejan con precisión las condiciones del tracto gastrointestinal humano. Estos ensayos pueden no ser suficientemente sensibles para predecir el comportamiento *in vivo* de fármacos con baja solubilidad, lo que puede llevar a resultados no confiables en cuanto a la biodisponibilidad y eficacia terapéutica.

Un ejemplo exitoso de utilizar un Simulador Gastrointestinal (GIS) con un fármaco de Clase 2 según la BCS es el ibuprofeno. Estudios han demostrado que los modelos GIS, que incorporan medios biorelevantes, son más efectivos en predecir el rendimiento *in vivo* de las formulaciones de ibuprofeno en comparación con los métodos tradicionales. Este enfoque ayuda a entender mejor el proceso de absorción y en el desarrollo de formulaciones con una biodisponibilidad mejorada.[53]

Los métodos convencionales pueden no ser predictivos para los fármacos de Clase 2 del BCS debido a sus limitaciones en la simulación de las condiciones gastrointestinales humanas. El uso de Simuladores Gastrointestinales (GIS) con medios biorelevantes ha demostrado ser una estrategia más efectiva para predecir el rendimiento *in vivo* de estos medicamentos.

V. Conclusión

En conclusión, el estudio comparativo entre tres formulaciones de medicamentos que contienen atorvastatina y ezetimiba, realizado con un simulador gastrointestinal (GIS), ha demostrado que el uso de este dispositivo con medios biorelevantes permite una evaluación más precisa de la disolución de los medicamentos, revelando diferencias significativas entre las formulaciones. Estos resultados subrayan la importancia de considerar las condiciones fisiológicas al evaluar la disolución de los medicamentos y sugieren que el GIS con medios biorelevantes podría ser un método prometedor para predecir la eficacia terapéutica de los medicamentos.

Bibliografía

1. Ishola, A. A. (2023). Aspirin: The Wonder Drug. Young, G. C., Spracklin, D. K., James, A. D., Hvenegaard, M. G., Scarfe, G., Wagner, D. S., ... & Moliner, P. (2023).
2. Considerations for human ADME strategy and design paradigm shift (s)—an industry white paper. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 113(4), 775-781.
3. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities. 2001.
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2021, 2 de noviembre). Excipientes de medicamentos.
5. Chaudhari, S. P., & Patil, P. S. (2012). Pharmaceutical excipients: a review. *Int J Adv Pharm Biol Chem*, 1(1), 21-34.
6. ARSA - Agencia de Regulación Sanitaria. (2018). Listado Oficial de Formas Farmacéuticas y Vías de Administración.
7. Dupont, J., & Moreau, F. (2023). Disintegration of Pharmaceutical Tablets: An Analytical Review. En ScienceDirect.
8. Park, H., Otte, A., & Park, K. (2022). Evolution of drug delivery systems: From 1950 to 2020 and beyond. *Journal of Controlled Release*, 342, 53-65.
9. Libberman, H.A. and Lechman, L. 1981). *Pharmaceutical Dosage Forms (Tablet V1, V2 and V3)*. Marcel Dekker. Inc., N.Y., USA.
10. Shitut, N. R., Rastogi, S. K., Singh, S., Kang, F., & Singh, J. (2021). Rectal and Vaginal Routes of Drug Delivery. In *Theory and Practice of Contemporary Pharmaceutics* (pp. 455-478). CRC Press.
11. Al Hanbali, O. A., Khan, H. M. S., Sarfraz, M., Arafat, M., Ijaz, S., & Hameed, A. (2019). Transdermal patches: Design and current approaches to painless drug delivery. *Acta Pharmaceutica*, 69(2), 197-215.
12. Kempe, S., & Mäder, K. (2012). In situ forming implants—an attractive formulation principle for parenteral depot formulations. *Journal of controlled release*, 161(2), 668-679.
13. Prabhu, S., & Betageri, G. V. (2013). Semisolid Preparations. In *Encyclopedia of Pharmaceutical Science and Technology, Six Volume Set (Print)* (pp. 3144-3159). CRC Press.
14. Parasrampur, J. (2002). Liquid oral preparations. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. 2nd edition, New York: Marcel Dekker Inc, 1674-1685.
15. Gong, W., Xia, C., & He, Q. (2022). Therapeutic gas delivery strategies. *Wiley Interdisciplinary Reviews*: 14(1), e1744.
16. Petrova, E. (2013). Innovation in the pharmaceutical industry: The process of drug discovery and development. In *Innovation and Marketing in the Pharmaceutical Industry: Emerging Practices, Research, and Policies* (pp. 19-81). New York, NY: Springer New York.
17. Dabrowska, A., & Thaul, S. (2018). How FDA approves drugs and regulates their safety and effectiveness. Washington: Congressional Research Service, 1-25.
18. Palma-Aguirre, J. A. (2013). Bioavailability and Bioequivalence of Medications. In ResearchGate.

19. National Center for Biotechnology Information (NCBI). (2023). Techniques for Improving Drug Solubility. In National Center for Biotechnology Information (NCBI).
20. Smith, G., & Roberts, D. (2015). Evaluation of Bioequivalence in Controlled Release Formulations. In PubMed Central (PMC).
21. Wilson, K., & Harris, M. (2022). Formulation Strategies to Enhance Drug Solubility and Bioavailability. In PubMed Central (PMC).
22. Garcia, A., & Fernandez, P. (2019). Advances in Formulation Strategies for Prolonged Release Oral Tablets. In PubMed Central (PMC).
23. Mendoza, L., & Ruiz, S. (2015). Effect of Excipients on Drug Release from Solid Oral Dosage Forms. In PubMed Central (PMC).
24. Smith, A., & Johnson, T. (2020). Formulation Approaches to Improve Drug Solubility and Bioavailability. In PubMed Central (PMC).
25. Gabrielsson, J., & Weiner, D. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications.
26. Léonard, L., & Ben Amar, M. (2002). Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Presses de l'Université de Montréal.
27. Gibaldi, M. (1984). Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics (3^a ed.). Lea & Febiger.
28. Faure, S., Clère, N., & Guerriaud, M. (2014). Bases fondamentales en pharmacologie ; Science du médicament. Elsevier Masson.
29. Léonard, L., & Ben Amar, M. (2002). Les psychotropes : pharmacologie et toxicomanie. Presses de l'Université de Montréal.
30. Gibaldi, M. (1984). Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics (3^a ed.). Lea & Febiger.
31. Avdeef, A. (2012). Absorption and Drug Development: Solubility, Permeability, and Charge State (2^a ed.). Wiley.
32. Ritschel, W. A. (1976). Handbook of basic pharmacokinetics.
33. Gabrielsson, J., & Weiner, D. (2001). Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications.
34. Martinez, M. N., & Amidon, G. L. (2002). A mechanistic approach to understanding the factors affecting drug absorption: a review of fundamentals. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 42(6), 620-643.
35. Abuhelwa, A. Y., Williams, D. B., Upton, R. N., & Foster, D. J. R. (2017). Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 112, 234–248.
36. Baldwin, S., & Haines, S. (2017). Drug Distribution to Tissues. In *Pharmacokinetics* (Chapter 4). StatPearls Publishing.
37. Susa, S. T., & Garza, A. Z. (2023). Drug Metabolism. In StatPearls. StatPearls Publishing.
38. Garza, A. Z., & Benavides, M. (2023). Drug Elimination. In StatPearls. StatPearls Publishing.
39. Amidon, G. L., Lennernäs, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical research*, 12, 413-420.
40. Samineni, R., Subramanian, R. K., Bontha, V. K., Dodoala, S., & Raghavan, C. (2021). Emerging role of biopharmaceutical classification and biopharmaceutical drug disposition system in dosage form development: A systematic review. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*.

41. L. Z. Benet, The role of BCS (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in drug development, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102 (2013) 34-42.
42. Lea, A. P., & McTavish, D. (1997). Atorvastatin: a review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs*, 53, 828-847.
43. Dokoumetzidis, A., & Macheras, P. (2006). A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *International Journal of Pharmaceutics*, 321(1-2), 1-11.
44. Wagner JG. Interpretation of percent dissolved-time plots derived from in vitro testing of conventional tablets and capsules. *J Pharm Sci*. 1969;58(10):1253-1257.
45. Barends DM, Kosterink JGW, Frijlink HW. The Wagner-Nelson approach to dissolution data and the biopharmaceutics classification system (BCS): a review. *Pharm Res*. 2008;25(12):2669-2674.
46. Hattori, Y., Haruna, Y., & Otsuka, M. (2013). Dissolution process analysis using model-free Noyes–Whitney integral equation. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 102, 227-231.
47. Uddin, R., Saffoon, N., & Sutradhar, K. B. (2011). Dissolution and dissolution apparatus: a review. *Int. J. Curr. Biomed. Pharm. Res*, 1(4), 201-207.
48. Gray, V., Kelly, G., Xia, M., Butler, C., Thomas, S., & Mayoock, S. (2009). The science of USP 1 and 2 dissolution: present challenges and future relevance. *Pharmaceutical research*, 26(6), 1289-1302.
49. Tsume, Y., Takeuchi, S., Matsui, K., Amidon, G. E., & Amidon, G. L. (2015). In vitro dissolution methodology, mini-Gastrointestinal Simulator (mGIS), predicts better in vivo dissolution of a weak base drug, dasatinib. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 76, 203-212.
50. Silva, D. A., Davies, N. M., Bou-Chacra, N., Ferraz, H. G., & Löbenberg, R. (2022). Update on gastrointestinal biorelevant media and physiologically relevant dissolution conditions. *Dissolution Technology*, 29, 62-7.
51. Mudie, D. M., Samiei, N., Marshall, D. J., Amidon, G. E., & Bergström, C. A. (2020). Selection of in vivo predictive dissolution media using drug substance and physiological properties. *The AAPS journal*, 22, 1-13.
52. Takeuchi, S., Tsume, Y., Amidon, G. E., & Amidon, G. L. (2014). Evaluation of a Three Compartment In Vitro Gastrointestinal Simulator Dissolution Apparatus to Predict In Vivo Dissolution. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 103(11), 3416-3422.
53. Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., & Vasilenko, G. F. (February 2011). Sechenov First Moscow State Medical University, 8-2, Trubetskaya Street, 119991, Moscow, Russia.