



Universidad Autónoma del Estado de  
Morelos

Ciclo de Especialización II: DESARROLLO Y PRODUCCIÓN DE MEDICAMENTOS



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS  
FACULTAD DE FARMACIA**

*“NÚMERO DE DOSIS ( $D_0$ ) DE FÁRMACOS DE USO CANINO:  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”*

***TESIS***

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**LICENCIADO EN FARMACIA**

**PRESENTA**

*MARICRUZ VEGA BENÍTEZ*

**Asesor**

*Dra. ADRIANA VALLADARES MÉNDEZ*

**Cuernavaca, Morelos 2022**



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### **AGRADECIMIENTOS**

*A mis padres quienes se han esforzado para ayudarme a lograr esa meta, por apoyarme en todo momento, siempre darme ánimos de seguir adelante, haber confiado en mí, esto es para ustedes.*

*A mis hermanas Lili y Mire por brindarme su apoyo, durante este tiempo, darme ánimos cuando me estaba dando por vencida. Siempre confiar en mí. Gracias. A mi hermano Gabriel, por haberme apoyado y formar parte de este logro.*

*A Alejandro, por darme siempre ánimos para continuar, creer en mí.*

*A la Universidad Autónoma del Estado de Morelos y la Facultad de Farmacia por abrirme las puertas y que sus profesores por haberme brindado su conocimiento.*

*A la Doctora Adriana Valladares Méndez por toda la paciencia el apoyo y tiempo que me brindó para concluir este proyecto, así como compartir su conocimiento para hacer posible este proyecto. Muchas gracias Doctora.*

*También al Doctor Al Doctor Julio Cesar Rivera Leyva por haber formado parte de este proyecto.*



Trabajo de Investigación Bibliográfica

CONTENIDO

1 LISTA DE ABREVIATURAS ..... 1

2 ÍNDICE DE FIGURAS..... 2

3 ÍNDICE DE TABLAS ..... 3

4 RESUMEN..... 4

5 CAPÍTULO I..... 5

5.1 JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA ..... 5

5.2 PRÓPOSITO DE LA REVISIÓN..... 6

6 CAPITULO II ANTECEDENTES..... 7

6.1 Sistema LADME ..... 7

6.2 Efecto del pH sobre la solubilidad de fármacos..... 8

6.2.1 Solubilidad ..... 9

6.2.1.1 Solubilidad termodinámica ..... 9

6.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica..... 11

6.4 Fracción de dosis absorbida ..... 13

6.4.1 Número de absorción ( $A_n$ )..... 13

6.4.2 Número de disolución ( $D_n$ ) ..... 14

Trabajo de Investigación Bibliográfica

6.4.3 Número de dosis ( $D_o$ )..... 14

6.5 Aplicación de criterios de solubilidad a especies veterinarias ..... 15

6.6 Estudios de solubilidad de fármacos en caninos..... 16

6.6.1 Rango de pH..... 16

6.6.2 Volumen ..... 17

7 CAPÍTULO III: CONTENIDO TEMÁTICO ..... 18

7.1 Estudios de solubilidad en diferentes especies de animales..... 18

7.2 Ventajas de la aplicación del SCB a fármacos de uso veterinario..... 20

8 MÉTODOLÓGÍA..... 21

CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN ..... 21

9 CONCLUSIONES ..... 43

10 BIBLIOGRAFÍA..... 45



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 1 LISTA DE ABREVIATURAS

**API** Principio Activo

**BE** Bioequivalencia

**SCB** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

**CDER** Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos

**Do** Número de Dosis

**F** Biodisponibilidad absoluta

**FDA** Administración de Medicamentos y Alimentos

**LADME** Liberación, Absorción, Distribución y Eliminación

**TGI** Tracto Gastrointestinal

**USP** Farmacopea de los Estados Unidos

**CVM** Centro de Medicina Veterinaria

**mL** Mililitro

**°C** Grados Centígrados

**Dn** Número de disolución

**An** Número de absorción

**LogP** Lipofilicidad



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 2 ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SC).....	12
<b>Figura 2:</b> Comparación de Tracto Gastrointestinal humano y canino .....	16
<b>Figura 3:</b> Esquema general de la estrategia experimental para la evaluación del efecto de la cantidad de exceso de fármaco sobre la solubilidad al equilibrio .....	24
<b>Figura 4:</b> Evaluación del efecto del tiempo de agitación de sobre la solubilidad al equilibrio.....	26
<b>Figura 5:</b> Evaluación del efecto del tiempo de sedimentación sobre la solubilidad al equilibrio.....	27
<b>Figura 6:</b> Esquema general de la estrategia experimental para la evaluación del número de dosis de fármacos de uso veterinario .....	29



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 3 ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1</b> Factores que afectan la solubilidad de los fármacos.....	10
<b>Tabla 2</b> Uso de los criterios del SCB en animales. ....	15
<b>Tabla 3</b> Condiciones de la prueba de solubilidad (caninos) .....	17
<b>Tabla 4</b> Estudios de Solubilidad en especies animales.....	19
<b>Tabla 5</b> Fármacos de uso veterinario.....	31



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 4 RESUMEN

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), publicado por primera vez por Gordon Amidon y colaboradores en 1995, es una herramienta muy útil en el desarrollo de nuevos fármacos de administración oral en humanos y ha ofrecido la posibilidad de predecir el grado de absorción de fármacos a lo largo del tracto gastrointestinal (TGI). Sin embargo, los criterios de este sistema no pueden ser aplicados directamente para la clasificación de la solubilidad de fármacos de uso veterinario, debido a las marcadas diferencias fisiológicas del TGI en animales para clasificar un fármaco como altamente soluble o poco soluble.

En especies caninas, el tamaño corporal, el volumen gástrico y pH deben tomarse en cuenta en la determinación de la solubilidad. A partir de 2015, se han empezado a publicar algunas investigaciones en las cuales se ha evaluado la asociación entre la solubilidad (calculada a partir del número de dosis,  $D_0$ ) o lipofilicidad ( $\log P$ ) y la biodisponibilidad absoluta ( $F$ ) en esta especie.

Por lo que esta revisión bibliográfica permitirá identificar aquellos fármacos para los que se requiere la evaluación de la solubilidad, así como profundizar en los criterios para la determinación experimental de este parámetro biofarmacéutico.

Los resultados de esta revisión bibliográfica mostraron que hasta la fecha para algunos fármacos como los antihelmínticos, anticoccidiósicos y antiprotozoarios de uso veterinario, no se tiene reportada la evaluación de la solubilidad bajo criterios del SCB que reflejen las condiciones fisiológicas del TGI canino. Y que las condiciones experimentales para llevar a cabo su evaluación se pueden realizar con volumen de 6 mL (volumen residual en el estómago canino vacío) y 35 mL (equivalente a 250 mL) indistintamente, ya que éste no influirá en si un fármaco se clasifica o no como "altamente soluble". Experimentalmente es importante determinar el efecto de la cantidad de exceso de fármaco, el tiempo de agitación y de sedimentación sobre la solubilidad al equilibrio.

De acuerdo con la investigación realizada para que un fármaco se clasifique en alta o baja solubilidad es necesario que se identifiquen los parámetros relevantes que dictaminan la solubilidad, uno de ellos es conocer el volumen ideal de agua en el que se disuelve el fármaco. Específicamente, la solubilidad de la medicación oral canina depende de los fluidos estomacales residuales del canino. (Wanga, 2020)



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 5 CAPÍTULO I

#### 5.1 JUSTIFICACIÓN DE LA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

El sistema de clasificación biofarmacéutica (SCB), publicado por primera vez por Gordon Amidon y colaboradores en 1995, es una herramienta muy útil en el desarrollo de nuevos fármacos, así como en el diseño y desarrollo de medicamentos de administración oral en humanos y ha ofrecido la posibilidad de predecir el grado de absorción de fármacos a lo largo del tracto gastrointestinal (TGI). Sin embargo, los criterios de este sistema no pueden ser aplicados directamente para la clasificación de fármacos de uso veterinario, debido a las marcadas diferencias fisiológicas del TGI en animales. Además de que también las condiciones de dosificación influyen en aplicar los criterios apropiados para clasificar un fármaco como altamente soluble o poco soluble. (Alejo, 2019)

El establecimiento del SCB ha tenido un efecto significativo en la industria farmacéutica y, por tanto, al desarrollo científico. En particular, las herramientas para comprender el rendimiento de los compuestos de clase II (baja solubilidad, alta permeabilidad), así como la exploración en torno a estrategias avanzadas de administración de fármacos para tales compuestos, despegó después de la introducción de SCB. (Aggelos, 2019)

En especies caninas, el tamaño corporal, el volumen gástrico y pH deben tomarse en cuenta en la determinación de la solubilidad. A partir de 2015, se han empezado a publicar algunas investigaciones en las cuales se ha evaluado la asociación entre la solubilidad (calculada a partir del número de dosis,  $Do$ ) o lipofilicidad ( $\log P$ ) y la biodisponibilidad absoluta ( $F$ ) en esta especie. Sin embargo, hasta la fecha para algunos fármacos como los antihelmínticos, anticoccidióticos y antiprotozoarios de uso veterinario, no se tiene reportada la evaluación de la solubilidad bajo criterios del SCB que reflejen las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal canino. (Davidson, 2017)

La guía de la FDA sobre la aplicación del Sistema de clasificación de productos biofarmacéuticos para la exención de estudios de bioequivalencia (BE) *in vivo* se emitió en agosto de 2000. Desde entonces, esta orientación ha creado interés mundial entre los científicos biofarmacéuticos, este hallazgo indica una utilización robusta del enfoque SCB para reducir los estudios de bioequivalencia-*in-vivo* y acelerar la disponibilidad de productos farmacéuticos de alta calidad. (Mehta, 2017)

Por lo que esta revisión bibliográfica permitirá identificar aquellos fármacos para los que se requiere la evaluación de la solubilidad, así como profundizar en los criterios para la determinación





## Trabajo de Investigación Bibliográfica

experimental de este parámetro biofarmacéutico. La información recabada en este trabajo servirá para proponer futuros proyectos sobre la determinación del número de dosis (*Do*) de fármacos de uso canino.

### 5.2 PRÓPOSITO DE LA REVISIÓN

El propósito de este trabajo es realizar una búsqueda bibliográfica sistemática y documental en diferentes fuentes, generada a partir de las iniciativas de la USP y del Centro de Medicina Veterinaria de la FDA (CVM) para considerar la posibilidad de la extensión del SCB a especies veterinarias; con el objetivo de investigar el número de dosis, *Do*, de distintos fármacos bajo condiciones fisiológicas representativas del TGI canino, así como conocer de cuáles fármacos aún no se tienen reportes de este parámetro.

#### Alcances:

- Se identificarán los parámetros relevantes que dictaminan la solubilidad.
- Se conocerán los criterios para la ejecución de la prueba de solubilidad bajo consideraciones biofarmacéuticas representativas del TGI canino.
- Se generará una lista de lista de fármacos de uso en caninos cuya necesidad sea la de evaluar su número de dosis.

La información encontrada en esta revisión podría aportar datos a futuros proyectos de fármacos con potencial aplicación en especies veterinarias y poder establecer las condiciones experimentales para cuantificar la solubilidad, criterio biofarmacéutico, en el marco de las consideraciones de la USP para productos veterinarios. Una vez clasificada la solubilidad del fármaco, existe la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención). Esta investigación bibliográfica incide en el área biofarmacéutica y responde a las necesidades de la USP para productos veterinarios.

#### Objetivo general:

Investigar mediante la revisión bibliográfica el número de Dosis (*Do*) y clasificación de solubilidad dentro del SCB de fármacos de uso canino; así como las condiciones experimentales para su determinación *in vitro* simulando las condiciones del TGI de esta especie animal, para mostrar la aplicación e importancia de los principios del SCB para fármacos de administración oral.



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### Objetivos específicos:

- 1.- Conocer los principios que gobiernan la solubilidad de fármacos y las consideraciones del SCB.
- 2.- Establecer las condiciones experimentales para determinar la solubilidad al equilibrio utilizando el método *shake flask*.
- 3.- Establecer las condiciones experimentales para determinar el número de Dosis (*Do*) de fármacos de uso veterinario simulando las condiciones fisiológicas del TGI canino.
- 4.- Proponer una lista de fármacos a evaluar que no cuenten con información actualmente disponible para la determinación de la solubilidad *in vitro* simulando las condiciones del TGI de esta especie animal.
- 5.- Examinar la aplicabilidad de los criterios de la SCB y su correlación con datos biofarmacéuticos y farmacocinéticos en caninos.

## 6 CAPITULO II ANTECEDENTES

### 6.1 Sistema LADME

El acrónimo LADME representa liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción; describe la disposición de un compuesto farmacéutico en el organismo. Estos cinco criterios tienen una influencia directa sobre el nivel del fármaco y la farmacocinética al ser expuesto a los tejidos, por tal razón, influyen el rendimiento y actividad farmacológica del fármaco. (Acosta, 2013).

La distribución se define como la transferencia reversible de un fármaco entre un compartimiento a otro. Algunos factores que afectan la distribución incluyen flujo sanguíneo, así como el tamaño molecular, polaridad y unión de fármacos a las proteínas séricas. (Acosta, 2013).

Para una administración vía oral, el proceso de absorción es el paso de los fármacos desde el medio exterior al medio interno, es decir, a la circulación sistémica. (Puerro, 2009). Si el fármaco se absorbe en mayor cantidad o más rápidamente puede alcanzar niveles tóxicos, si el grado de absorción es menor o más lento puede no alcanzar respuesta terapéutica. (Rey, 2001).

La mayor parte de los fármacos se metabolizan en el organismo humano a metabolitos secundarios, que pueden ser activos o inactivos. La concentración activa del fármaco en el organismo humano disminuye como consecuencia de dos mecanismos: la metabolización y la excreción. Las



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

características de eliminación de un fármaco son importantes en el momento de elegir el fármaco adecuado en función de la duración del efecto y del número de tomas deseadas, así como para valorar los factores que pueden alterarlas. (Florez, 2001).

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco van a condicionar muchos de estos procesos, por lo que son de gran importancia en cuanto a la biodisponibilidad del fármaco.

Muchos de los estudios biofarmacéuticos se enfocan en caracterizar el proceso de absorción (Aiache, 1983 ), mientras que en la evaluación pre-clínica, la caracterización fisicoquímica a nivel molecular se refiere a la solubilidad, permeabilidad y estabilidad química, que resultan de la interacción de las moléculas con el ambiente físico. (Huang, 2004 ).

Es de particular interés el estudio de la solubilidad de los principios activos (API). La mayoría de los fármacos son ácidos o bases orgánicos débiles, que existen en formas ionizadas y no ionizadas en un entorno acuoso. La forma no ionizada suele ser liposoluble y se difunde fácilmente a través de las membranas celulares. La forma ionizada tiene baja solubilidad en lípidos (pero alta solubilidad en agua, es decir, hidrófila) y alta resistencia eléctrica y, por lo tanto, no puede penetrar fácilmente las membranas celulares. (PharmD, 2020)

Se puede concluir una alta permeabilidad cuando la biodisponibilidad absoluta es de 85%, también que existe una alta permeabilidad y 85 % de la dosis administrada se recupera en la orina sin cambios (fármaco original), o como la suma del fármaco original, los metabolitos oxidativos de Fase 1 y conjugados de Fase 2. En cuanto a los metabolitos en heces, solo se pueden considerar los metabolitos oxidativos y conjugados. Los metabolitos producidos por reducción o hidrólisis no deben incluirse, a menos que pueda demostrarse que no se producen antes de la absorción, por ejemplo, por acción microbiana dentro del tracto gastrointestinal (ICH, 2019 )

La biodisponibilidad, hace referencia a la cantidad de fármaco que llega en forma activa a la circulación sistémica y la velocidad a la que accede a ésta, es decir, la fracción de medicamento capaz de llegar al lugar de acción. Depende de las características fisicoquímicas del principio activo, de los excipientes, del proceso de fabricación y de la conservación de la forma farmacéutica, así como características intrínsecas al individuo, como la motilidad intestinal o el pH gástrico. (Rey, 2001)

### **6.2 Efecto del pH sobre la solubilidad de fármacos.**

La solubilización de un fármaco depende en gran medida de la fisiología del tracto gastrointestinal (TGI) de las especies animales y de las propiedades fisicoquímicas del fármaco. La solubilidad de



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

un fármaco en un medio acuoso está controlada por la fuerza de la interacción entre éste y las moléculas del disolvente. En este sentido, cuanto más fuerte sea esta interacción, mayor será la probabilidad de que el medicamento se disuelva (Fahmy, 2011).

Para fármacos ácidos como bases, hay una región dentro de la cual el pH tiene un enorme efecto sobre la solubilidad de los compuestos ionizables. Por esta razón, el pH de la región del TGI al que estará expuesto el fármaco es una consideración fundamental al evaluar biológicamente la solubilidad del fármaco (Fahmy, 2011).

El intestino delgado canino tiende a exhibir un pH más alto que el de los humanos. En consecuencia, los ácidos débiles son típicamente más solubles en los fluidos intestinales caninos que en los humanos en ayunas. (Parr, 2013 )

Las condiciones de ensayo para la solubilidad del fármaco se basan en la fisiología de la especie y pH del TGI. Se ha evaluado la solubilidad en pollos, cerdos, perros y humanos, los resultados de estos estudios han indicado que la anatomía y la fisiología de cada especie, así como la temperatura corporal de cada una influye en la solubilidad. (Yang Liu, 2020).

El pH del humano varía a lo largo del TGI de 2.03 a 8.23, también hay grandes diferencias entre personas (1.00–7.50) y perros (1.80–7.30) así como con otras especies. (Yang Liu, 2020).

### **6.2.1 Solubilidad**

Se considera una sustancia altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 mL o menos en un medio acuoso en el rango de pH de 1.2 a 6.8 (este volumen se maneja en los estudios típicos de bioequivalencia que prescribe la administración de un medicamento a voluntarios humanos en ayunas con un vaso, aproximadamente 8 oz de agua). De lo contrario, la sustancia farmacológica se considera poco soluble. (Dahan, 2009)

#### **6.2.1.1 Solubilidad termodinámica**

La solubilidad termodinámica representa la solubilidad de saturación de un compuesto en equilibrio, con un exceso de sustancia no disuelta al final del proceso de disolución. Se considera como la solubilidad real de un compuesto, por lo que es el estándar de oro para las necesidades de desarrollo de productos farmacéuticos (Mike Apley, 2017).



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

El método de solubilidad de “matraz agitado”, se basa en procedimientos simples y fáciles de realizar, pero requiere mucho tiempo y mano de obra. Sin instrumentación costosa, se puede realizar en cualquier laboratorio analítico estándar. Pero para obtener resultados de solubilidad precisos, se deben considerar varias condiciones experimentales críticas, debido a la falta de una forma estándar generalmente aceptada para llevar a cabo este método, los estudios de solubilidad publicados muestran grandes diferencias en las condiciones experimentales utilizada. Baka et al. sugirió un nuevo protocolo para el método usando un pequeño exceso de sólido, 6 h de agitación y 18 h de tiempo de sedimentación y ejecutando un mínimo de 3 repeticiones. Este protocolo se aplicó a cerca de 100 compuestos de diferentes estructuras, propiedades ácido base, morfología, etc., y se consideró apropiado para la medición precisa de la solubilidad en equilibrio. (Avdeef, 2016)

Tres aspectos caracterizan a la solubilidad termodinámica:

- 1.- La prueba empieza con la forma sólida del compuesto y a éste se agrega una solución acuosa.
- 2.- El exceso de sólido siempre está en contacto con la fase acuosa.
- 3.- El experimento se lleva a cabo durante un tiempo prolongado (24-72 horas) para permitir establecer el equilibrio (Kerns, 2008). El valor de la solubilidad termodinámica no es un número absoluto, ya que depende de las propiedades del compuesto y de varios factores experimentales. Algunos factores se muestran en la tabla 1.

**Tabla 1** Factores que afectan la solubilidad de los fármacos.

<b>Factor</b>	<b>Comentario</b>
Polimorfismo	Cambio en las propiedades de los sólidos (amorfo, polimorfo, formación de solvatos)
Pureza del compuesto	Las impurezas pueden afectar la solubilidad y / o la velocidad de disolución.
Forma ionizable del compuesto	Composición del tampón y efecto de ion común.
Estabilidad en solución	Degradación de compuestos
Crecimiento de partículas	Reducción de superficie de contacto para la solubilidad
Tiempo	Incertidumbre si realmente se logra el equilibrio
Temperatura	Eficiencia del control de temperatura



### Trabajo de Investigación Bibliográfica

Pureza del solvente	Agua residual en aceites o agua en DMSO
Adsorción sobre superficies	Adsorción al filtro o materiales de prueba (particularmente para compuestos de baja solubilidad)
pH inicial/final	Para compuestos ionizables en soluciones acuosas. Efecto de impurezas o de productos de degradación
Cuantificación del compuesto	Miscibilidad del solvente de prueba con solventes utilizados para análisis (homogeneidad)
Condiciones de mezcla	Homogeneidad de mezcla, reducción del tamaño de la partícula debido al proceso de mezcla

\*Tabla modificada de Jochem Alsenz, 2007 (Jochem Alsenz, 2007)

### 6.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

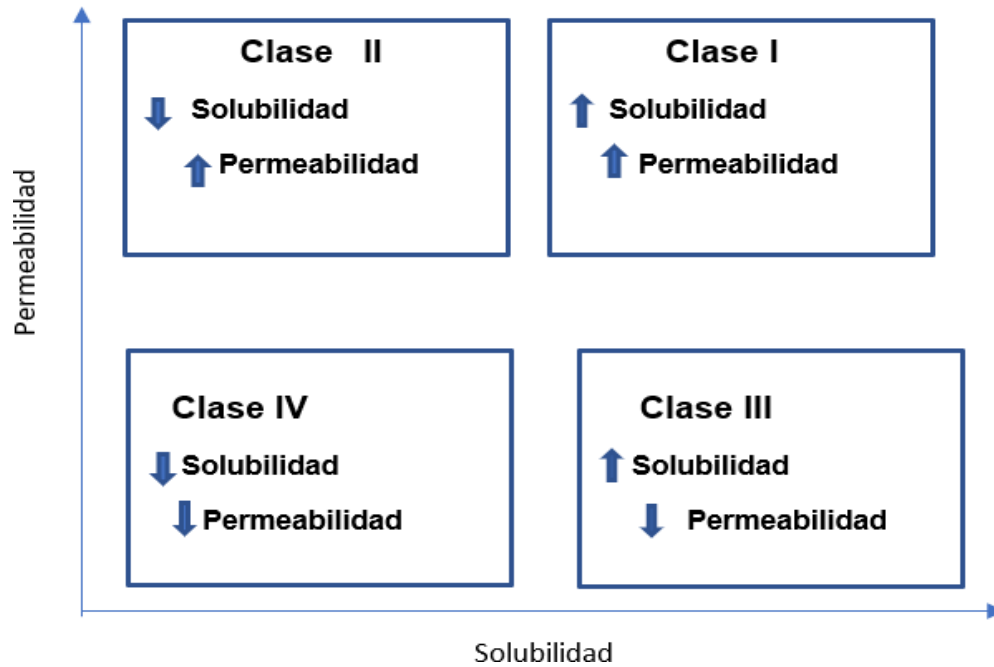
El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), publicado por Gordon Amidon y cols. en 1995, se basa en un sólido fundamento científico para clasificar a los fármacos considerando sus propiedades de solubilidad y permeabilidad (Figura 1). Éstos dos factores están estrechamente relacionados con el proceso de absorción, y plantea como objetivo, la posibilidad de establecer correlaciones *in vitro-in vivo* que permitan sustituir los ensayos realizados en humanos por ensayos de disolución *in vitro*, de acuerdo con la clasificación obtenida para el fármaco. (Y. Baena, 2008)

El objetivo del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), es la aprobación de productos farmacéuticos genéricos, así como evaluar la bioequivalencia de los medicamentos de formas de dosificación oral de liberación inmediata sin tener que realizar estudios farmacocinéticos en humanos. (Rosenberger, 2019).

El modelo matemático de SCB se basa en la relación de Noyes Whitney publicada en 1897 (Noyes y Whitney, 1897). La denominada "ecuación de Noyes Whitney" se basa en el modelo de disolución de la capa de difusión. De hecho, la disolución se considera un proceso de primer orden y la solubilidad o la solución / concentración saturada, cuando se alcanza la saturación, impulsa la velocidad de disolución. En consecuencia, la solubilidad se convirtió en el principal parámetro de SCB. (Charalabidisa, 2019)



### Trabajo de Investigación Bibliográfica



Tomada de Y. Bahena, 2008 (Y. Baena, 2008)

**Figura 1:** Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

La determinación de la solubilidad se realiza con relación al pH. El objetivo del SCB es predecir el rendimiento *in vivo* de los productos farmacéuticos a partir de mediciones *in vitro* de permeabilidad y solubilidad (Benet, 2013).

Cuando se combina con pruebas de disolución *in vitro*, el SCB proporciona el marco para predecir el rendimiento de los medicamentos *in vivo*. Con este enfoque, el Centro de Evaluación e Investigación de Medicamentos (CDER por sus siglas en inglés) de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA por sus siglas en inglés) en su guía “Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia *in vivo* para formas farmacéuticas orales sólidas de liberación inmediata basadas en un Sistema de Clasificación Biofarmacéutica” proporciona recomendaciones para las



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

condiciones bajo las cuales se pueden otorgar exenciones de los requisitos de estudio de biodisponibilidad *in vivo* de formas de dosificación oral sólida de liberación inmediata. (Benet, 2013)

El enfoque del SCB descrito en esta guía se puede utilizar para justificar las bioexenciones para sustancias farmacéuticas altamente solubles y permeables (es decir, clase 1), así como sustancias farmacéuticas altamente solubles y poco permeables (es decir, clase 3) en formas farmacéuticas orales sólidas que exhiben una disolución *in vitro* rápida o muy rápida utilizando los métodos de prueba recomendados. (Alejo, 2019)

### 6.4 Fracción de dosis absorbida

La permeabilidad, solubilidad y disolución del fármaco controlan la absorción oral en el entorno gastrointestinal. Siendo el proceso de absorción el componente fundamental sobre el que se cimienta el SCB (Y. Baena, 2008) ya que la biodisponibilidad sistémica de un fármaco depende de la fracción absorbida y del metabolismo intestinal o hepático. (Y. Baena, 2008). Para predecir la fracción de dosis absorbida se utilizan tres parámetros adimensionales: número de absorción ( $An$ ), número de disolución ( $Dn$ ), y número de dosis ( $Do$ ). Estos números tienen en cuenta parámetros fisicoquímicos y fisiológicos que son fundamentales para el proceso de absorción oral.

#### 6.4.1 Número de absorción ( $An$ ):

Definido como la relación entre el tiempo de tránsito GI y el tiempo necesario para que el fármaco solubilizado sea absorbido. En otras palabras, la razón del tiempo medio de residencia para medir el tiempo de absorción. La relación dosis / solubilidad indica si la capacidad del fluido GI es suficiente para disolverse la dosis completa administrada. Idealmente este debería ser  $>1$ . Tiempos de absorción largos resultarían en una menor permeabilidad. (Y. Baena, 2008)

$$An = \frac{P_{eff} t_{rest}}{R}$$

Donde:

$P_{eff}$  : permeabilidad efectiva (distancia/tiempo)

$t_{rest}$  : tiempo de residencia

$R$ : radio del tubo





## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 6.4.2 Número de disolución ( $Dn$ )

Definido como la relación del tiempo de tránsito GI al tiempo necesario para la disolución del fármaco *in vivo*. (Y. Baena, 2008)

$$Dn = \frac{t_{rest}}{t_{Diss}}$$

Donde:

$t_{rest}$  : tiempo de residencia

$t_{Diss}$ : tiempo de disolución

### 6.4.3 Número de dosis ( $Do$ )

Este número se puede utilizar para evaluar la solubilidad del fármaco de acuerdo con la siguiente fórmula:

$$Do = \frac{M0}{\frac{Cs}{V0}}$$

Donde:

$M0$  = Dosis de fármaco.

$V0$  = volumen tomado para ingerir el medicamento (en humanos  $\approx 250$  mL)

$Cs$  = Solubilidad fisiológica mínima dentro del rango de pH de 1 a 7.5 (mg/mL)

Fármacos con un  $Do \geq 1$  se definen como de baja solubilidad, mientras que un

$Do < 1$  se han definido como fármacos de alta solubilidad (Papich, 2012 ).



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 6.5 Aplicación de criterios de solubilidad a especies veterinarias

En 2012, se publica el artículo “Solubility Criteria for Veterinary Drugs”, este artículo analiza la relación entre las características GI específicas de las especies y los criterios apropiados para describir la solubilidad del fármaco en especies veterinarias. Inicialmente, la discusión se centró en los perros y el ganado, los pacientes veterinarios más comunes en las prácticas de animales pequeños y de alimentación, respectivamente. Posteriormente, en la discusión se incluyó otras especies veterinarias de interés.

La tabla 2 muestra un resumen de las actividades, iniciativas y publicaciones que sentaron las bases del uso potencial de los criterios del SCB a APIs de uso veterinario y su extrapolación en diferentes especies.

**Tabla 2** Uso de los criterios del SCB en animales.

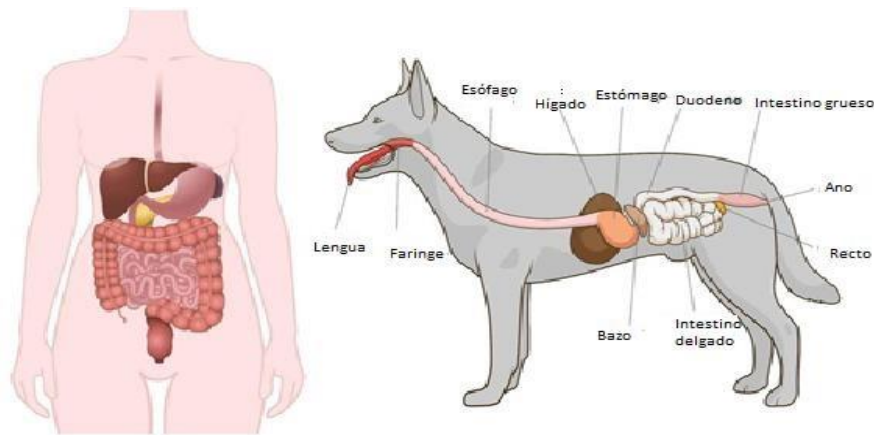
<b>Año</b>	<b>Actividades, iniciativas y publicaciones</b>
1995	Publicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico (SCB)
2002	El Centro de Medicina Veterinaria (CVM) de la FDA considera la extensión del SCB a especies veterinarias.
2004	Publicación del artículo de <i>Stimili</i> : “Veterinary application of <i>in vitro</i> dissolution data and the biopharmaceutics classification system”
2006	El CVM emitió por primera vez exenciones de demostración <i>in vivo</i> de bioequivalencia de medicamentos para animales en productos en forma de dosificación oral en polvo soluble y artículos medicados de tipo A.
2010	La Academia Estadounidense de Farmacología y Terapéutica Veterinaria, lanzó una iniciativa para explorar problemas de bioequivalencia que afectan a la medicina veterinaria, que culminó en un Suplemento de la Revista de Farmacología y Terapéutica Veterinaria.
2012	Publicación del suplemento: Bioequivalence. <i>J Vet Pharmacol Ther.</i> 2012; 35(1S).
2012	Publicación del artículo de <i>Stimili</i> : “Solubility Criteria for Veterinary Drugs”.
2015	Publicación del artículo de <i>Stimili</i> : “Determination of Thermodynamic Solubility of Active Pharmaceutical Ingredients for Veterinary Species: A New USP General Chapter”.



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 6.6 Estudios de solubilidad de fármacos en caninos

Existen diferencias importantes en el TGI de caninos y humanos (Figura 1), así como también entre razas de perros. Estas diferencias pueden hacer que sea inapropiado aplicar los criterios humanos para la clasificación de la solubilidad de los fármacos administrados a los perros.



Tomada de Martínez 2019. (Martínez, 2019)

**Figura 2** Comparación de Tracto Gastrointestinal humano y canino.

A continuación, se describen los criterios que incluyen tanto el pH y volumen del TGI canino que deben tomarse en cuenta para la clasificación de solubilidad de fármacos en esta especie animal.

#### 6.6.1 Rango de pH

El pH basal en el líquido gástrico de los perros puede ser bastante variable, el valor de pH gástrico reportado en el perro es altamente dependiente de la porción del estómago donde se mide el pH. Según Lui et al, es similar al observado en las personas, aproximadamente 1.3 y 1.5 en perros y humanos, respectivamente. Considerando el rango de valores de pH que afectan la solubilidad del fármaco en perros, es apropiado utilizar los mismos criterios de solubilidad de pH en perros que en humanos. (Mark G, 2015)



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

La evidencia sugiere que el pH gástrico del perro tiende a ser más alto que el de los humanos debido a la menor tasa de secreción basal de ácido en el perro en ayunas. A pesar de las similitudes entre especies en la cantidad de bicarbonato secretado, en el estado de alimentación, el pH inicial en el duodeno del perro es más bajo que en los humanos debido a la mayor producción posprandial de ácido gástrico canino. En otras porciones del intestino delgado, el pH intestinal de perros y humanos es similar. (Mike Apley, 2017)

El capítulo general de la USP establece las condiciones para la evaluación de la solubilidad de fármacos de uso en perros y establece la composición del medio, mediante el uso de soluciones tampón preparadas según las instrucciones de la USP en la sección Reactivos, Indicadores y Soluciones; Soluciones tampón. (Mike Apley, 2017)

**Tabla 3** Condiciones de la prueba de solubilidad (caninos)

pH:	1.2, 4.6 y 6.8
Temperatura:	39 ° C
Tiempo:	hasta el equilibrio (o saturación) o al menos 24 h

### 6.6.2 Volumen

Un volumen de 250 mL es el volumen típico de agua consumido durante los estudios de biodisponibilidad en humanos. Mientras que en caninos se ha explorado otros volúmenes para el cálculo del Do, se ha sugerido un volumen de 6 mL como volumen residual en el estómago canino vacío. También se ha evaluado la solubilidad considerando un volumen de 35 mL porque equivale a 250 mL (una taza) cuando se escala al tamaño de un perro Beagle promedio. (Mark G, 2015)

En 2012, Papich y colaboradores calcularon y reportaron el número de dosis considerando un volumen de 6 y 35 mL y se encontró que, aunque el volumen puede influir la estimación de la dosis soluble máxima, para la mayoría de los compuestos, el método de estimación del volumen gástrico no influirá en si un fármaco se clasifica o no como "altamente soluble" (Papich, 2012 ).



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 7 CAPÍTULO III: CONTENIDO TEMÁTICO

#### 7.1 Estudios de solubilidad en diferentes especies de animales

La aplicación del SCB a medicamentos veterinarios ha sido muy limitada, debido a que éste se desarrolló sobre la base de la fisiología digestiva humana, que puede ser muy diferente de la observada en especies veterinarias. Sin embargo, algunos autores como Mark G. han propuesto tratar de comprender cómo se pueden aplicar los criterios del SCB entre las fisiologías del (TGI) en humano y en especies veterinarias como en caninos. Esto debido a la similitud de las entidades terapéuticas utilizadas en perros y humanos, así como el considerar al uso del perro como especie preclínica para la medicina humana.

Por su parte, la Convención de Farmacopea de los Estados Unidos (USP) autorizó la creación de un panel asesor para investigar la posibilidad de aplicar los principios del SCB a medicamentos veterinarios, específicamente, formulaciones orales sólidas administradas a perros. (Mark G, 2015).

Las condiciones que influyen en la solubilidad del fármaco *in vivo* pueden diferir notablemente en el tracto gastrointestinal (GI) de un individuo, entre individuos de una especie dada o entre especies. Desafortunadamente, en comparación con los humanos, quedan muchas lagunas en nuestra comprensión tanto de las diferencias específicas de especie en la composición del fluido GI como del impacto de la ingesta de alimentos y la composición dietética en la solubilización de fármacos *in vivo*. Además, con la excepción del ganado, hay poca o ninguna información publicada sobre la composición del líquido gastrointestinal en función de la edad, la raza o la dieta del animal. Estas lagunas pueden dar lugar a incertidumbres con respecto a la mejor forma de formular productos farmacéuticos para uso veterinario o las condiciones de prueba *in vitro* más predictivas del rendimiento del producto *in vivo*.

A partir de 2012 se han reportado algunos trabajos en los que se ha evaluado, comparado y analizado la solubilidad en especies animales. En la tabla 4 se resume algunos de estos trabajos.



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

**Tabla 4** Estudios de Solubilidad en especies animales

Referencia	Especie	Conclusiones o comentarios
(Savjani, 2012)	Perro	A diferencia de lo que se encuentra con la medicina humana, la dosis más alta debe ser la "dosis" que se utiliza para estimar la solubilidad.
(G. Bryan Crist, 2017)	Bovinos	De acuerdo con la fisiología bovina, para obtener el número de dosis se deben considerar las siguientes condiciones: pH: 5-7 47 L de líquido. A) Temperatura: 38 C. B) Tiempo de solubilización: basado en el tiempo de tránsito del fluido en el rumen, una duración 9 horas C) Al estimar la dosis en mg que debe probarse cuando se evalúa la solubilidad en bovinos, debe basarse en la dosis en mg anticipada / kg de peso corporal / día que será consumido por el bovino.
(G. Bryan Crist, 2017)	Perro	Las diferencias metabólicas entre especies podrían jugar un papel más importante en la definición de disparidades de biodisponibilidad entre humanos caninos. Al considerar los compuestos donde existen disparidades entre perro-humano en F, metabolismo presistémico, es probable que algunos compuestos como ciclosporina, carvedilol, dolasetrón y diltiazem que se han asociado con una alta pérdida de fármaco de primer paso, pero mostrando valores similares de F en humanos-caninos, por lo tanto, identificar las vías (p. ej., enzimas que metabolizan CYP450, y transportadores de eflujo) responsables de la pérdida presistémica del fármaco puede ayudar a predecir los medicamentos para los que es probable que haya diferencias de biodisponibilidad entre especies. (Y. Baena, 2008)
(Yang Liu, 2020)	Pollos	El volumen gástrico en ayunas se informa con mayor frecuencia en función del peso corporal (Guimaraes et al. 2019). El volumen gastrointestinal se modifica después de



### Trabajo de Investigación Bibliográfica

		la alimentación en pollos, lo que lleva a que el mismo fármaco se clasifique de manera diferente en estado de alimentación o en ayunas. Luego, considerando la diferencia en la administración de medicamentos entre el pollo y el ser humano, el establecimiento de los estándares de solubilidad del SCB del pollo debería prestar más atención al estado de alimentación.
--	--	--

#### 7.2 Ventajas de la aplicación del SCB a fármacos de uso veterinario

Por otra parte, una de las razones que promueven a implementar los principios del SCB para el desarrollo de medicamentos veterinarios es el costo-beneficio. Ya que, en comparación con los medicamentos humanos, el desarrollo de las formulaciones farmacéuticas veterinarias es más costoso debido al menor rendimiento financiero en el mercado. (Yang Liu, 2020).

A pesar de que las industrias farmacéuticas, tanto veterinarios y propietarios de animales se beneficiarían de menores costos de desarrollo y una mayor disponibilidad de medicamentos, el SCB no se ha aplicado a medicamentos veterinarios. (Yang Liu, 2020) .

Ahondar en la aplicación del SCB a fármacos veterinarios tendría un impacto en este sector, ya que la necesidad de medicamentos en medicina veterinaria es grande y la disponibilidad de medicamentos aprobados para todas las especies veterinarias es relativamente pequeña. El alcance de los compuestos veterinarios es amplio y se centra en satisfacer las necesidades terapéuticas de los animales de compañía y de los animales productores de alimentos (Davidson, 2017).

Debido a que las condiciones bajo las cuales se define el número de dosis reflejan el TGI de diferentes especies veterinarias, es probable que un compuesto que sea completamente soluble en una especie no pueda clasificarse de manera similar en otra especie animal (Mike Apley, 2017).



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 8 METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica en Pubmed y google académico. Como criterios de búsqueda se seleccionaron artículos publicados desde 2012, año en el que se publica el artículo de *Stimili*: “Solubility Criteria for Veterinary Drugs”, el cual surgió como resultado de la iniciativa lanzada por el consejo de expertos de la USP con la finalidad de recibir comentarios públicos antes de un mayor desarrollo. Para la búsqueda de información se emplearon las siguientes palabras clave: “Biopharmaceutical Classification System”, “dogs”, “solubility”.

Además, se realizó una búsqueda que incluye información previa al 2012, enfocada a identificar las metodologías aplicadas para la determinación de la solubilidad al equilibrio, para lo cual se emplearon las siguientes palabras clave: “Equilibrium solubility”, “*shake-flask*”, “active pharmaceutical ingredients”.

Se incluyeron las publicaciones escritas en inglés generados hasta noviembre de 2021. Se excluyeron los artículos que no estaban disponibles en texto completo o escritos en un idioma distinto al inglés. Se eligieron los artículos más significativos

### CAPÍTULO IV: DISCUSIÓN

El enfoque de bioexención basado en el Sistema de clasificación biofarmacéutica pretende reducir la necesidad de estudios de bioequivalencia *in vivo*, es decir, puede proporcionar un sustituto de la bioequivalencia *in vivo*. Los estudios de bioequivalencia *in vivo* pueden estar exentos si una suposición de equivalencia en el desempeño *in vivo* puede justificarse por datos *in vitro* satisfactorios. (ICH, 2019).

A pesar de que este trabajo se centra en la solubilidad, durante la revisión del presente trabajo se encontró que el Log P se ha utilizado para la clasificación de permeabilidad dentro del SCB canino y un valor de Log P superior a 1.72 se considera como alta permeabilidad, éste solo representa moléculas de fármaco de carácter lipofílico, e ignora enzimas y transportadores presentes en humanos o en animales, por lo que las predicciones suelen ser erróneas. (Yang Liu, 2020)

El proceso de aprobación de medicamentos para agentes veterinarios es similar al de los medicamentos para humanos, pero con algunas excepciones notables. (Wick, 2004). Las formas farmacéuticas veterinarias son generalmente más diversas y complejas para abordar las diferencias dentro de las especies y entre ellas; las diferencias de peso pueden ser de 700 veces. Por lo tanto, el proceso de aprobación puede ser costoso. En 1999, el 31% de todos los agentes orales aprobados para uso veterinario estaban etiquetados para dos o más especies, al igual que el 45 % de los parenterales. (Wick, 2004)





## Trabajo de Investigación Bibliográfica

Con respecto a la determinación de la solubilidad, al igual que en los humanos, se calcula el número de dosis, para el cual se debe tomar en cuenta la dosis más alta disponible en el mercado; y el volumen en el que se realiza la prueba, para el cual se considera el volumen de ingesta (250 mL en humanos). (Papich, 2012 )

Esto último no es así para la especie canina, pues esta cantidad es muy alta comparada con el agua administrada a un perro en ayunas. Una de las primeras consideraciones que se tomaron en cuenta en 2012 para extender el capítulo general de la USP fue considerar que los perros evolucionaron con la capacidad de realizar comidas intermitentes de gran volumen y una capacidad estomacal mayor que la de los humanos y los gatos; sin embargo, esto no refleja el volumen de líquido en el estómago. El agua residual en un estómago canino en ayunas es mucho menor. Los perros no beben agua voluntariamente después de recibir un medicamento oral, por lo que, la disolución *in vivo* de un medicamento oral en perros depende en gran medida del agua residual del estómago y del intestino. (Papich, 2012 )

Para el 2015, Papich y colaboradores exploraron distintos volúmenes para el cálculo del Do. Por una parte, consideraron el volumen estimado de una descarga de agua administrada a perros en ayunas (6 mL), y por otra un volumen de 35 mL, el cual es el volumen escalado de 250 mL a un perro Beagle. Además, en los seres humanos, un valor de Do superior a 1.0 se utiliza para definir un compuesto como altamente soluble y un valor de Log P superior a 1.72 como altapermeabilidad. Estos mismos criterios se aplican para definir un fármaco como altamente soluble y permeable en perros. (Papich, 2012 )

De acuerdo con Mark Apley usando 35 o 6 mL para determinar Do, la clasificación de solubilidad canina se mantuvo sin cambios para todos los compuestos excepto siete de ellos. No hubo asociaciones claras entre la F de un fármaco en perros y humanos; o entre el valor canino de F y su clasificación SCB humana, así como con su valor Log P. (Mike Apley, 2017)

El sistema de clasificación SCB humano requiere una modificación sustancial antes de que pueda aplicarse de manera confiable a los perros. Las excepciones a esta observación tienden a ser aquellos compuestos que se sabe que se absorben a través de mecanismos distintos de la difusión pasiva (p. Ej., A través de transportadores o transportadores paracelulares). (Alejo, 2019)

Una de las condiciones de la prueba de solubilidad es que debe realizarse al equilibrio, por lo que esta revisión bibliográfica está enfocada a identificar las metodologías aplicadas para la determinación de la solubilidad al equilibrio. Sin embargo, otras variables también deben ser



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

consideradas en la solubilidad del fármaco, como lo son el tiempo de tránsito gástrico y la permeabilidad intestinal. (Charalabidisa, 2019)

En un estudio realizado por Kasim et al. se realizó una búsqueda considerando 46 medicamentos administrados por vía oral que se han utilizado en perros. Para cada fármaco, se utilizó la mayor dosis disponible. Para explorar el grado de error al clasificar un fármaco como "altamente soluble" debido a una suposición incorrecta del volumen de líquido gástrico, se estimó  $D_0$  utilizando un volumen de 6 y 35 mL. Este ejercicio exploratorio se basó en el peso corporal de los perros Beagle (10-11 kg) porque es la raza más utilizada en los estudios experimentales publicados. (Papich, 2012).

Si bien se podrían haber seleccionado volúmenes de líquido distintos de 6 y 35 mL, se consideró que estas opciones tenían la mayor relevancia fisiológica. El valor de 6 mL se seleccionó porque refleja el volumen de líquido residual en el estómago del perro en ayunas. Se sugieren 35 mL porque es el equivalente escalado (para un perro Beagle de 10 kg) del volumen de 250 mL (una taza) utilizado para estimar  $D_0$  para el promedio humano (250 mL = aproximadamente 3.6 mL/kg). (Papich, 2012)

De acuerdo con los resultados obtenidos el uso de un volumen gástrico de 6 frente a 35 mL no cambió la clasificación de solubilidad (es decir, si el  $D_0$  está o no por encima o por debajo de un valor de 1.0) para solo 6 de 46 fármacos. En otras palabras, aunque el volumen gástrico puede afectar la estimación de una dosis soluble máxima, hay relativamente pocas moléculas que se clasificarían incorrectamente (o no) como "altamente solubles". Por lo tanto, utilizando un cálculo de  $D_0$  según lo definido por Kasim et al., para la mayoría de los compuestos, la clasificación de solubilidad de los fármacos en perros no es muy sensible a los cambios en el volumen utilizado para la solubilidad entre los rangos de 6 y 35 mL.

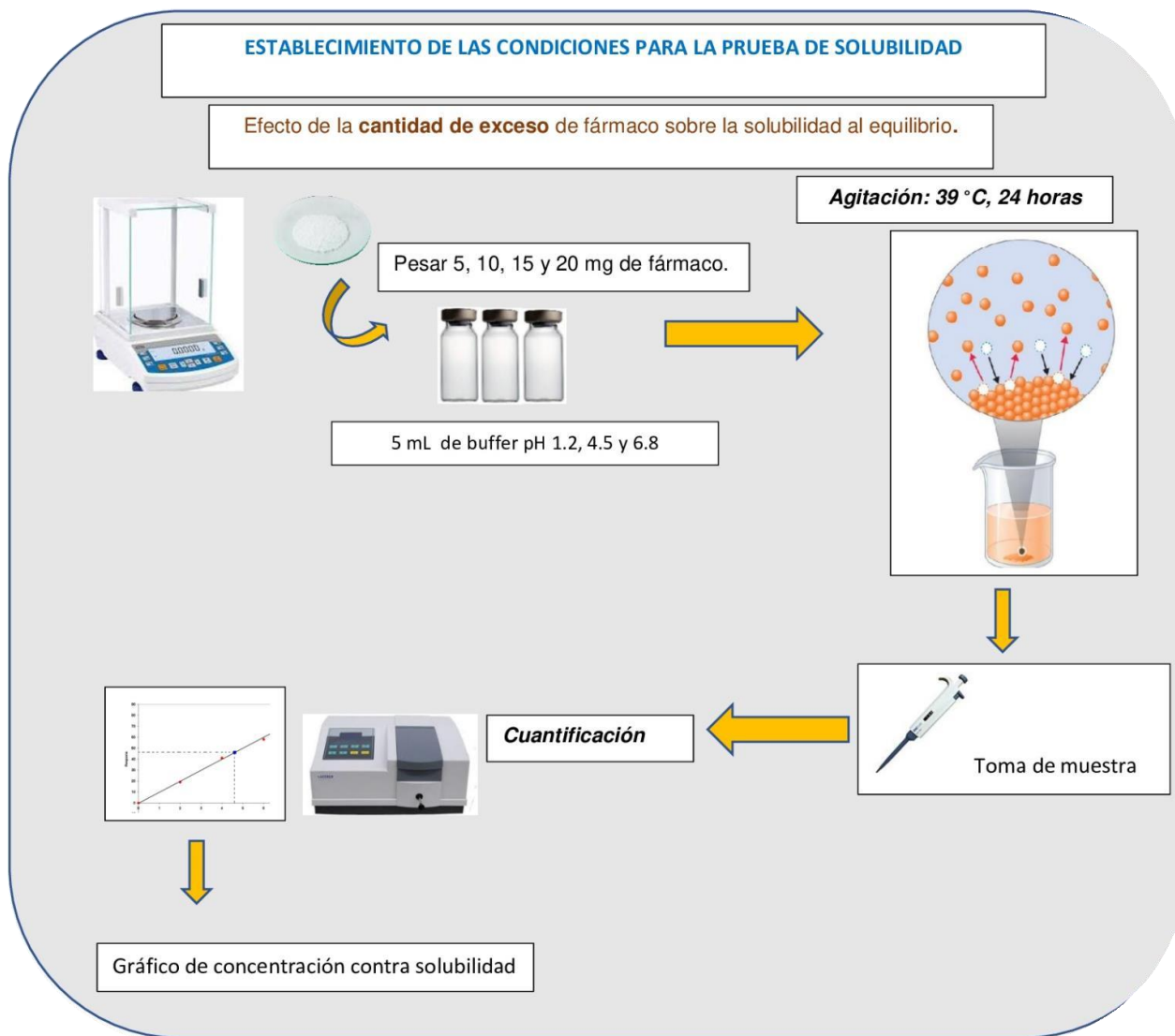
Por otra parte, uno de los objetivos de esta revisión bibliográfica es la de conocer las variables experimentales que se han reportado y cuyo efecto tiene un papel importante sobre la solubilidad al equilibrio. Se encontró que uno de los principales factores que afectan es la cantidad de compuesto que se coloca para la evaluación de la solubilidad. A continuación, se describe la importancia de este factor.

La presencia de exceso de sólido en una solución que forma un sistema heterogéneo es necesaria para alcanzar equilibrio, ha sido muy bien estudiado en un trabajo de Kawakami et al., en el que concluyeron que la solubilidad aparente se vio afectada por la cantidad de sólido en exceso muy probablemente debido a una competencia entre la cristalización y tasas de disolución. (Edit Baka,



### Trabajo de Investigación Bibliográfica

2007 ) Con base a estas consideraciones planteamos la siguiente metodología para la determinación de la cantidad de exceso (Figura 3):



**Figura 3:** Esquema general de la estrategia experimental para la evaluación del efecto de la cantidad de exceso de fármaco sobre la solubilidad al equilibrio.

Por otra parte, otro factor importante sobre la solubilidad al equilibrio que ha sido evaluado es el tiempo de agitación. En el método de solubilidad de matraces en agitación, al aumentar el tiempo de



### Trabajo de Investigación Bibliográfica

agitación después de agitar durante 2 horas o menos se obtienen valores inferiores a los valores obtenidos en el método de agitación. Sin embargo, no hay diferencias significativas en los resultados de solubilidad obtenidos después de agitar durante 6 horas o más. Esto sugiere que no se requieren 48 h de tiempo de agitación para la medición de la solubilidad y que se puede considerar la posibilidad de reducir considerablemente el tiempo agitación total. Sin embargo, se debe tener en cuenta que para compuestos particularmente aquellos que son escasamente solubles en agua es necesario un tiempo de agitación más prolongado para el equilibrio. (Edit Baka, 2007 )

A continuación, se describe las condiciones experimentales para la evaluación del tiempo de agitación sobre la solubilidad (Figura 4):



Trabajo de Investigación Bibliográfica

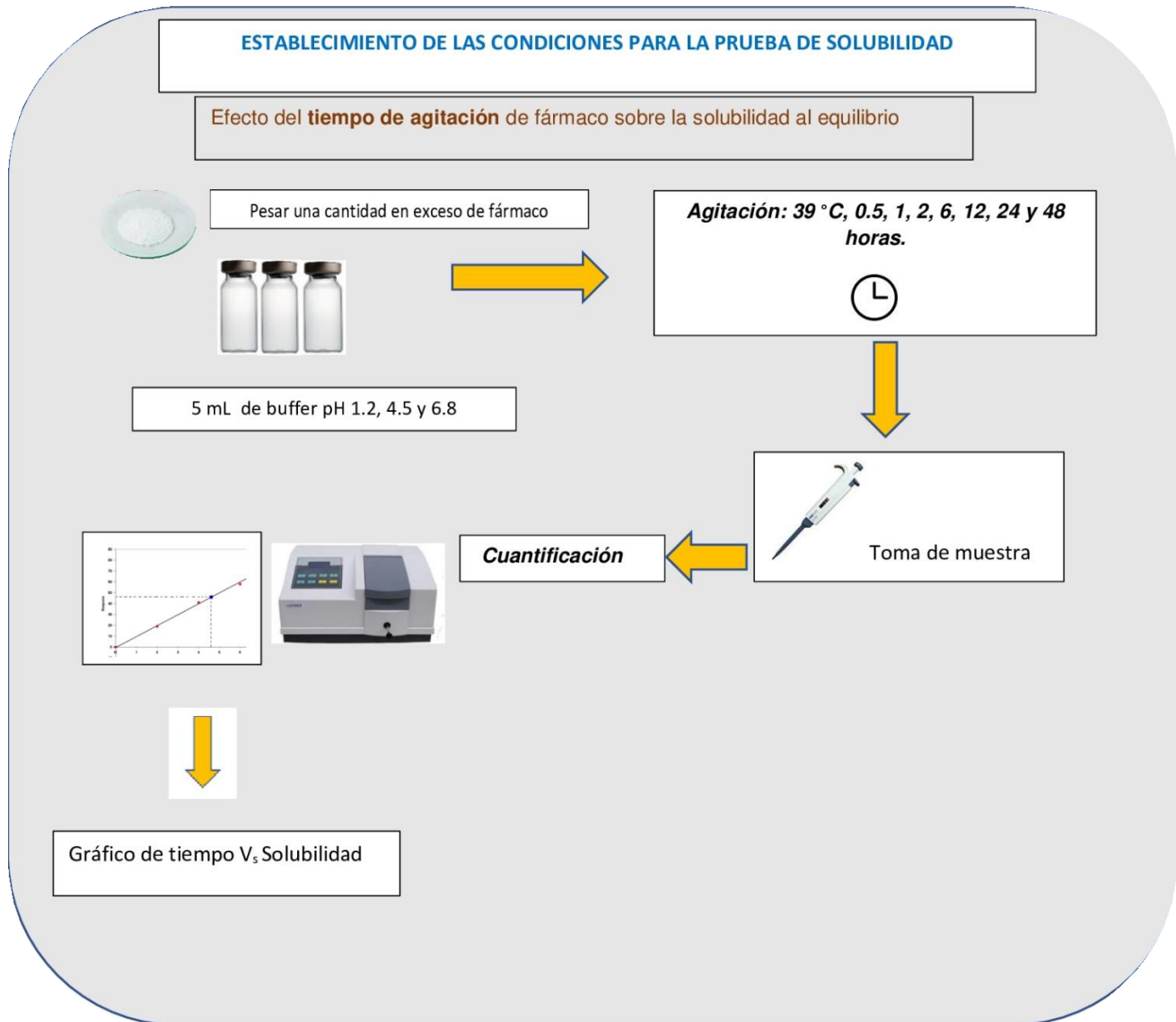
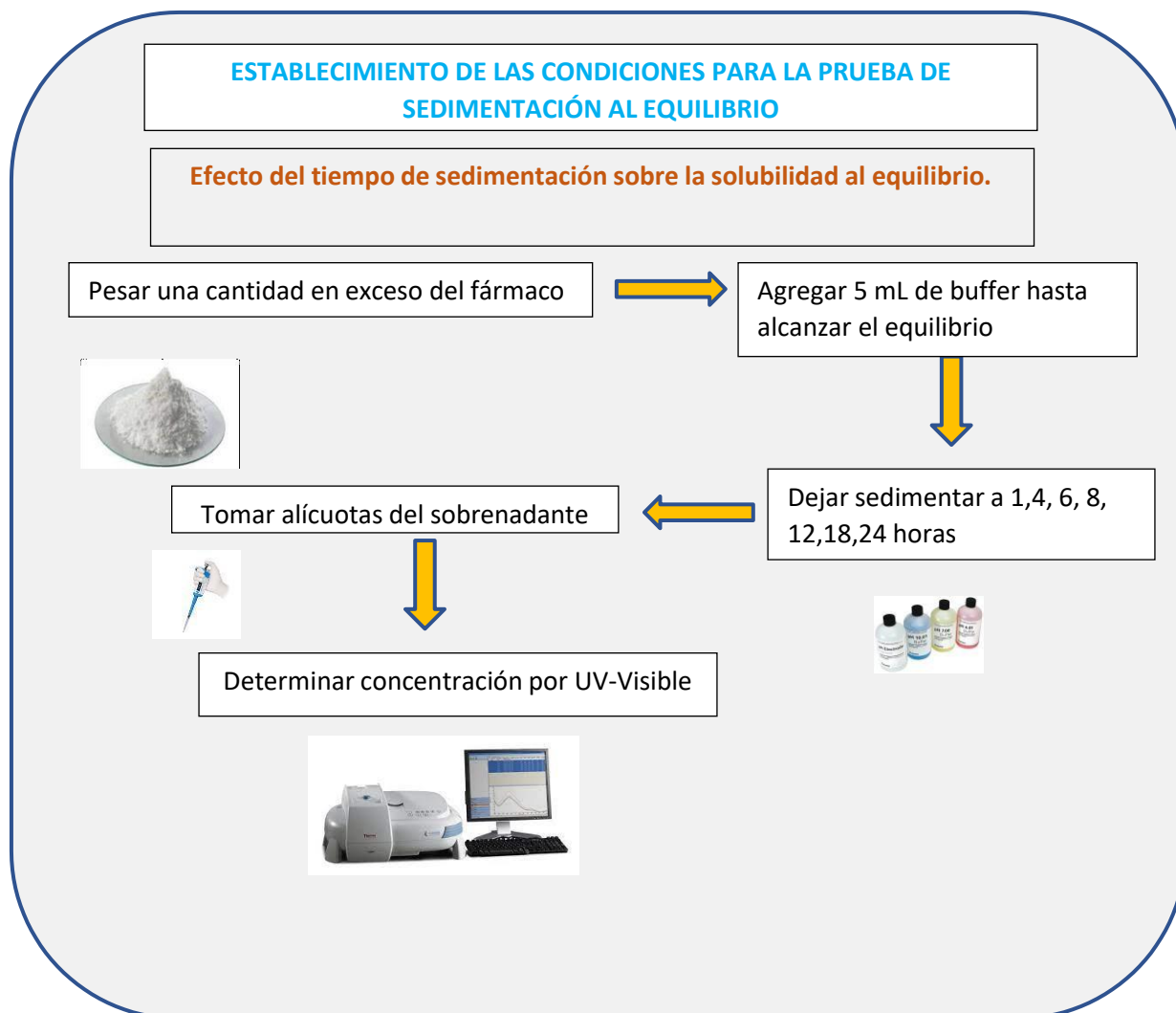


Figura 4: Evaluación del efecto del tiempo de agitación de sobre la solubilidad al equilibrio.

A continuación, se describe las condiciones experimentales para la evaluación de tiempo de sedimentación sobre la solubilidad al equilibrio.



Trabajo de Investigación Bibliográfica



**Figura 5** : Evaluación del efecto del tiempo de sedimentación sobre la solubilidad al equilibrio.

El tiempo para alcanzar el equilibrio puede variar en función del tipo de agitación utilizada, las propiedades del ingrediente activo, la cantidad de material utilizado y el método de equilibrio utilizado. Con una velocidad de agitación adecuada para evitar la aglomeración de partículas y asegurar el contacto de las partículas con el diluyente, las muestras, en general alcanzan el equilibrio rápidamente (a menudo en 24 h). Sin embargo, para compuestos poco solubles, el tiempo de equilibrio puede prolongarse, mucho más allá de las 24 h, debido a una baja velocidad de disolución que se reduce aún más a medida que avanza el proceso de equilibrio y la concentración en solución se acerca al límite de solubilidad del fármaco. Una forma de acelerar el



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

proceso es aumentar el área superficial efectiva para la disolución. Esto se puede lograr agitando con vórtex o sonicando las muestras antes de la evaluación del equilibrio. (Mike Apley, 2017)



Trabajo de Investigación Bibliográfica

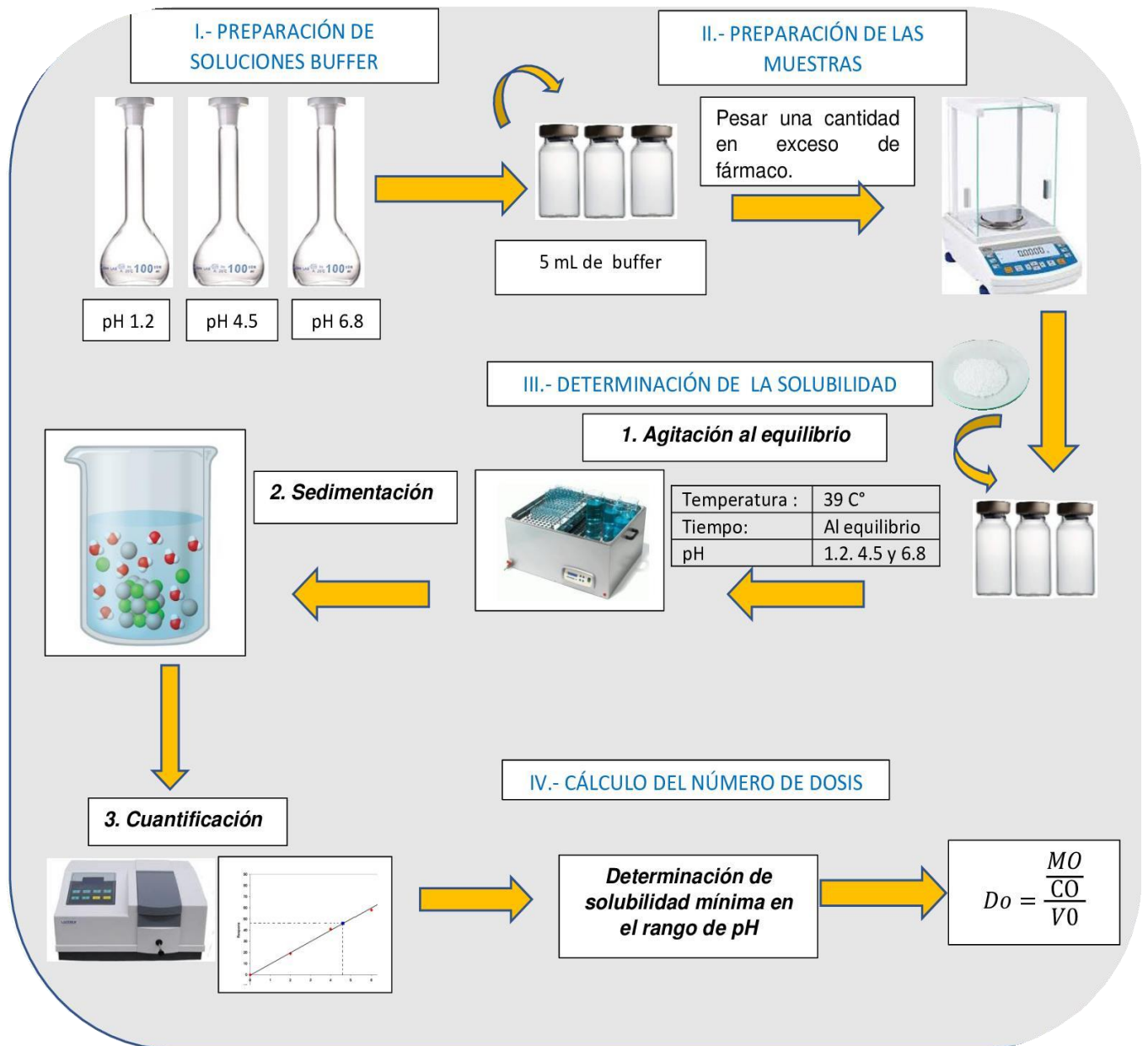


Figura 6: Esquema general de la estrategia experimental para la evaluación del número de dosis de fármacos de uso veterinario.

Como se ha mencionado anteriormente, Para estimar el  $D_o$  de fármacos de uso canino se han utilizado volúmenes de 6 mL y 35, mientras que la solubilidad termodinámica se determina mediante varias mediciones, generalmente después de 24 a 48 h de agitar el fármaco en medio





## Trabajo de Investigación Bibliográfica

acuoso. Se considera que se logra el equilibrio cuando se miden al menos dos valores constantes de solubilidad a lo largo del tiempo.

Por su parte, la USP en su nuevo capítulo a través de la publicación del artículo de *stimuli*: Determinación de la solubilidad termodinámica de ingredientes farmacéuticos activos para especies veterinarias propone evaluar las solubilidades en perros a: 39 ° C; pH 1.2 (0.1 N HCl), pH 4.5 (tampón acetato) y 7.5 (tampón fosfato) (Mike Apley, 2017)

Cabe mencionar que el pH basal en el líquido gástrico de los perros puede ser bastante variable, y el valor de pH gástrico informado en el perro depende en gran medida de la parte del estómago dentro de la cual se mide el pH. Sin embargo, en general, existe evidencia de que el pH gástrico del perro tiende a ser aproximadamente 1 unidad de pH más alto que el de los humanos debido a la menor tasa de secreción basal de ácido del canino. Este menor contenido de ácido se ha atribuido a la evolución de los perros a partir de un animal que comía comidas abundantes y poco frecuentes.

Finalmente, la búsqueda de datos publicados para la evaluación del *Do* comprendió fármacos de uso veterinario como antibióticos, antiparasitarios y antiinflamatorios (Tabla 5). En esta tabla se resumen algunas propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas evaluadas *in vitro*; así como su biodisponibilidad reportada en humano o en distintas especies animales.

A la fecha hay fármacos de uso veterinario, particularmente para la especie canina, que no cuentan con una clasificación de solubilidad simulando las condiciones del TGI: loratadina, difenhidramina, enrofloxacino, cefalexina, ampicilina, oxaciclina, ivermectina, prazicuantel, pamoato de pirantel y de oxantel, albendazol, toltrazuril y aspirina.



Investigación Bibliográfica

**Tabla 5** Fármacos de uso veterinario

Compuesto	Solubilidad	SCB	pKa1	pKa2	Propiedades Ácido-base	Dosis más alta en caninos (mg/Kg)	Biodisponibilidad absoluta, F (%)	SCB Vet
<b>ANTIULCESROSOS</b>								
<b>Ranitidina</b>	Solubilidad en agua 0.0795 mg/mL <sup>1</sup>	Clase III <sup>3</sup>	-	pKa básico más fuerte: 7.8 <sup>1</sup>	Base débil <sup>2</sup>	5 mg/Kg perros <sup>3</sup>	51 % humanos <sup>4</sup>	35mL:0.016 mL: 0.064 <sup>4</sup>
<b>Loratadina</b>	Solubilidad en agua 0.0134 mg / mL <sup>1</sup> Log. P: 4.8 <sup>1</sup>	Clase II	Base Débil pKa =6 <sup>1</sup>	pKa (básico más fuerte) 4.33 <sup>1</sup>	Base débil <sup>2</sup>	10 mg <sup>4</sup>	30-40 % <sup>1</sup>	-
<b>Difenhidramina</b>	0.0752 mg/mL <sup>1</sup>	Clase I	-	pKa (básico más fuerte) 8.87	Base débil <sup>2</sup>	2-4 mg/kg <sup>4</sup>	-	-



Investigación Bibliográfica

<b>Omeprazol</b>	Solubilidad en agua 0.359 mg/mL <sup>1</sup>	Clase I	9.29 (ácido más fuerte) <sup>1</sup>	4.77 (base más fuerte) <sup>1</sup>	Ácido débil <sup>2</sup>	0.5–1 mg/kg <sup>4</sup>	15 % Perros <sup>1</sup>	-
<b>ANTIBIÓTICOS</b>								
<b>Enrofloxacino</b>	Ligeramente soluble en agua a pH 7.1 > 53.9 [ug / mL] <sup>1</sup>	Clase II	5.69 <sup>1</sup>	6.68 <sup>1</sup>	Ácido débil <sup>2</sup>	150 mg <sup>4</sup>	80 % perros <sup>1</sup>	-



Investigación Bibliográfica

<b>Amoxicilina</b>	Soluble en agua 3.43x10 <sup>3</sup> mg /L <sup>1</sup>	Clase I	3.23 <sup>1</sup> (ácido más fuerte)	7.43 <sup>1</sup> (básico más fuerte)	Ácido débil <sup>2</sup>	500 mg <sup>4</sup>	80 % en humanos <sup>4</sup> 76.8 % en perros	Pollos D <sub>0</sub> = 0.55 (Alta) Ayuno D <sub>0</sub> = 1.66 (Baja)
<b>Metronidazol</b>	g / 100 mL a 20 °C: 1.0 en agua, moderadamente.  En agua , 11.0 mg/L a 25 ° C <sup>1</sup>	Clase I <sup>3</sup>	15.44 <sup>1</sup> pKa (ácido más fuerte)	2.57 <sup>1</sup> pKa (básico más fuerte):	Base débil <sup>2</sup>	500 mg/kg <sup>3</sup>	99 % en humanos <sup>4</sup>  80 % en perros	35 mL:1.25 6mL: 7.26 <sup>4</sup>
<b>Azitromicina</b>	0.01 mg/mL <sup>1</sup>	Clase II	12.43 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	9.57 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Ácido débil <sup>2</sup>	8.24 mg/kg <sup>4</sup>	37 % en humanos <sup>4</sup>  97 % en perros	35 mL: 0.43 6 mL: 2.52



Investigación Bibliográfica

<b>Cefalexina</b>	1 mg/mL <sup>1</sup>	Clase III	pKa ácido más fuerte 3.26 <sup>1</sup>	pKa básico más fuerte 7.23 <sup>1</sup>	Ácido débil <sup>2</sup>	7.14mg/kg <sup>4</sup>	95 % en humanos <sup>4</sup> 57 % en perros	-
<b>Ciprofloxacino</b>	10 mg/mL <sup>1</sup>	Clase III <sup>3</sup>	5.76 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	pKa básico más fuerte 8.68	Base fuerte <sup>2</sup>	25 mg/kg <sup>3</sup>	0.60 % humano <sup>4</sup> 58.4 % perros	35 mL: 0.71 <sup>4</sup> 6 mL: 4.17 <sup>4</sup>
<b>Clindamicina</b>	100 mg/mL <sup>1</sup>	Clase I	12.41 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	pKa básico más fuerte 7.55	Ácido fuerte <sup>2</sup>	15mg/kg <sup>4</sup>	93 % humano <sup>4</sup> 72.55 % perro <sup>4</sup>	35mL:0.043 <sup>4</sup> 6 mL: 0.250 <sup>4</sup>
<b>Doxiciclina</b>	0.1 mg/mL <sup>1</sup>	Clase III	3.27 <sup>1</sup>	8.33 <sup>1</sup> pKa	Base fuerte <sup>2</sup>	1.43 mg/kg <sup>4</sup>	93% humano <sup>4</sup> 36.5 % perro	35 mL: 0.08 6 mL: 0.49 <sup>4</sup>



Investigación Bibliográfica

			pKa ácido más fuerte	básico más fuerte				
<b>Minociclina</b>	33.0 mg/mL <sup>1</sup>	Clase III	-2.3 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	8.25 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Base fuerte <sup>2</sup>	10 mg/kg <sup>4</sup>	95 % humano <sup>4</sup>  50.3 % Perro	35 mL: 0.08 6 mL: 0.5 <sup>4</sup>
<b>Penicilina</b>	0.285 mg / mL <sup>1</sup>	-	3.53 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	-2.6 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Ácido fuerte <sup>2</sup>	-	-	-
<b>Tetraciclina</b>	1.33 mg /mL <sup>1</sup>	Clase III <sup>3</sup>	3.26 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	9.25 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Base débil <sup>2</sup>	20 mg/kg <sup>3</sup>	90 % en humanos <sup>4</sup> 50.3 % en perros	-



Investigación Bibliográfica

<b>Ampicilina</b>	0.605 mg/mL <sup>1</sup>	-	3.26 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	9.25 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Base débil <sup>2</sup>	12mg/kg <sup>4</sup>	-	-
<b>Oxaciclina</b>	13.9 mg / L <sup>1</sup>	-	3.75 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	-0.12 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Ácido débil <sup>2</sup>	adultos: 0.5 mg/kg <sup>4</sup>	-	-
<b>ANTIPARASITARIOS</b>								
<b>Prazicuantel</b>	0.381 mg / mL <sup>1</sup>	Clase II	pKa ácido más fuerte 19.38	pKa básico más fuerte	Base débil <sup>2</sup>	600 mg <sup>4</sup>	-	-
<b>Pamoato de pirantel</b>	Menos de 1 mg / mL <sup>1</sup>	-	2.38 <sup>1</sup> pKa ácido	-6.3 <sup>1</sup> pKa básico	-	11 mg/kg <sup>4</sup>	-	-



Investigación Bibliográfica

			más fuerte	más fuerte				
<b>Albendazol</b>	0.0228 mg /mL <sup>1</sup>	Clase II	9.51 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	4.27 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Base débil <sup>2</sup>	15 mg/kg <sup>4</sup>	-	-
<b>Toltrazuril</b>	0.00693 mg /mL	-	7.42 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	-3.47 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Ácido débil <sup>2</sup>	14 mg/kg <sup>4</sup>	-	-
<b>Mebendazol</b>	0.0387 mg / mL <sup>1</sup>	Clase IV <sup>3</sup>	8.44 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	3.3 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Ácido fuerte <sup>2</sup>	22mg/kg <sup>4</sup>	65 % humanos <sup>4</sup>	-
<b>Piperazina</b>	371.0 mg /mL <sup>1</sup>	-	-	9.56 <sup>1</sup> pKa básico	Base débil <sup>2</sup>	40mg/kg <sup>4</sup>	-	-





Investigación Bibliográfica

				más fuerte				
<b>Pamoato de Pirantel</b>	0.118 mg / mL <sup>1</sup>	-	pKa ácido más fuerte	10.71 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	-	10 mg/kg <sup>4</sup>	-	-
<b>Tiabendazol</b>	50 mg/L <sup>1</sup>	-	pKa ácido más fuerte 10.28 <sup>1</sup>	4.08 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	-	20-60 mg/kg <sup>4</sup>	-	-
<b>Sulfatiazol</b>	0.921 mg / mL <sup>1</sup>	-	pKa ácido más fuerte 6.93 <sup>1</sup>	pKa básico más fuerte 2.04 <sup>1</sup>	Ácido débil <sup>2</sup>	20-60 mg/kg <sup>4</sup>	52.6 +/- 7.2 %	.



Investigación Bibliográfica

<b>Pamoato de oxantel</b>	0.659 mg / mL <sup>1</sup>	-	pKa ácido más fuerte 8.44	pKa básico más fuerte 3.93	Base débil <sup>2</sup>	-	-	-
<b>ANTIINFLAMATORIOS</b>								
<b>Ibuprofeno</b>	0.0684 mg/ mL <sup>1</sup>	Clase II <sup>3</sup>	4.85 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	pKa básico más fuerte	Ácido débil <sup>2</sup>	800 mg/kg <sup>3</sup>	95% en humanos <sup>3</sup>	35mL: 250.000 6mL: 1458.33
<b>Naproxeno</b>	0.0511 mg/ mL <sup>1</sup>	Clase II <sup>3</sup>	4.19 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	-4.8 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	-	500 mg/kg <sup>3</sup>	99 % en humanos <sup>4</sup>  84 % en perros	35 mL: 0.087 6 mL: 0.51
<b>Aspirina</b>	10 mg/mL <sup>1</sup>	Clase I	3.41 <sup>1</sup> pKa ácido	-7.1 <sup>1</sup> pKa básico	Ácido débil <sup>2</sup>	200 a 300 mg/kg	80-100 %	-



Investigación Bibliográfica

			más fuerte	más fuerte				
<b>Piroxicam</b>	0.143 mg / mL	Clase II <sup>3</sup>	4.76 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	3.79 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	Ácido débil <sup>2</sup>	20 mg/kg <sup>3</sup>	90 % en humanos <sup>4</sup>  1% en perros	35 mL: 5.22 6 mL: 30.44
<b>Otros fármacos</b>								
<b>Ivermectina</b>	0.00614 mg/mL <sup>1</sup>	Clase II	12.47 <sup>1</sup> pKa ácido más fuerte	-3.4 <sup>1</sup> pKa básico más fuerte	-	-	-	-

<sup>1</sup> (DrugBank , 2021)

<sup>2</sup> (Yang Liu, 2020)

<sup>3</sup> (Varma, 2012)

<sup>4</sup> (Mark G, 2015)



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

En especies caninas, el tamaño corporal, el volumen gástrico y pH deben tomarse en cuenta en la determinación de la solubilidad. En algunas investigaciones se ha evaluado la asociación entre la solubilidad (calculada a partir del número de dosis,  $Do$ ) o lipofilicidad ( $\text{Log } P$ ) y la biodisponibilidad absoluta ( $F$ ) en esta especie.

Por lo que permitirá identificar aquellos fármacos para los que se requiere la evaluación de la solubilidad, así como profundizar en los criterios para la determinación experimental de este parámetro biofarmacéutico.

En pollos, en comparación con los mamíferos el proceso LADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) presenta diferencias. En el caso especial de la clasificación de la solubilidad, en primer lugar, la concentración de la dosis más alta de pollo utilizada en el cálculo del  $Do$  del pollo generalmente no es controvertida, (Comisión de Farmacopea Veterinaria China, 2016). En segundo lugar, los resultados mostrados por Liu y colaboradores mostraron una relación lineal entre el volumen GI y el peso corporal tanto en ayunas como en estado alimentado en pollos, y se presentó una tendencia similar en humanos, cuyo volumen gástrico en ayunas se informa con mayor frecuencia como una función del peso corporal (Joseph, 2019). También se encontró un cambio de tres veces en el volumen gastrointestinal después de alimentar a los pollos, lo que lleva a que el mismo fármaco se clasifique de manera diferente en alimentación o en ayunas, se sugiere considerar la diferencia en la administración de medicamentos entre el pollo y el ser humano, así como también sugieren que el establecimiento de estándares de solubilidad de SCB para pollo debería prestar más atención al estado de alimentación. (Yang Liu, 2020)

En caninos, los estudios realizados en perros incluirán un enjuague de agua de 6 o 12 mL porque, por razones prácticas, estos son tamaños comunes de jeringas de plástico. Mientras que un volumen de 35 mL representa el equivalente a los 250 ml (una taza) en humanos a escala del tamaño de un perro Beagle promedio (la raza utilizada con mayor frecuencia en los estudios de absorción de fármacos por vía oral). En consecuencia, los compuestos considerados altamente solubles en humanos pueden no ser considerados de la misma manera en perros. En caninos se ha encontrado que independientemente del volumen utilizado, la clasificación de solubilidad se vería afectada solo para unos pocos compuestos.

Utilizando un límite de  $Do$  de 1.0 para distinguir entre compuestos de baja o alta solubilidad, Papich y colaboradores encontraron que solo siete fármacos, gabapentina, cimetidina, amlodipina, ciprofloxacina, sildenafil, teofilina y atenolol, tienen una clasificación de solubilidad diferente en función de los diferentes volúmenes utilizados para estos cálculos. En algunos casos, esta



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

diferencia de solubilidad puede afectar la absorción oral del fármaco. Por ejemplo, en el caso de la ciprofloxacina, se observó que las diferencias en el volumen administrado con la dosis oral pueden afectar a la F en perros. Cuando se administraron comprimidos de ciprofloxacina con un volumen que redujo el Do por debajo de 1, la absorción oral fue mejor que cuando el Do fue  $> 1$ . Esta observación señala la importancia de los regímenes de dosificación. (Papich, 2012 ).

Resultado de esta investigación bibliográfica, se sugiere para especies caninas realizar las pruebas experimentales para clasificar la solubilidad de fármacos con base a criterios del SCB y condiciones fisiológicas representativas del TGI canino. Considerando determinar el tiempo de sedimentación, agitación y cantidad de exceso para determinar cuando el fármaco se encuentra en un estado saturado.



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 9 CONCLUSIONES

1.- Los estudios preliminares a la evaluación de la solubilidad termodinámica, requieren de la evaluación de la cantidad en exceso a colocar en las pruebas, el tiempo de agitación y tiempo de sedimentación.

2.- Para la evaluación de la solubilidad se requiere considerar las condiciones del TGI canino: 39 ° C; así como el pH 1.2 (0.1 N HCl), pH 4.5 (tampón acetato) y 6.8.

3.- Para calcular el Do se sugiere un volumen de 6 mL como volumen residual en el estómago canino vacío. También se considera un volumen de 35 mL porque equivale a 250 mL (~ una taza) cuando se escala al tamaño de un perro Beagle promedio.

4.-De acuerdo con Mark Apley et al. usando 35 o 6 mL para determinar Do, la clasificación de solubilidad canina se mantiene sin cambios en la mayoría de los compuestos.

5.- El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) cuando se utiliza junto con las pruebas de disolución *in vitro*, puede respaldar la predicción del rendimiento de un producto farmacéutico *in vivo*.

6.-El tiempo para alcanzar el equilibrio puede variar en función del tipo de agitación utilizada, las propiedades del ingrediente activo, la cantidad de material utilizado y el tiempo de equilibrio utilizado.

6.-El equilibrio puede variar en función del tiempo de agitación, las propiedades del ingrediente activo, la cantidad de fármaco analizado y el tiempo de sedimentación.



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 6.- PERSPECTIVAS

- 1.- A partir de la investigación realizada y de los estudios previos sobre el SCB, en primer plano estarían los trabajos para completar los *Do* de los fármacos faltantes, y los relevantes para caninos.
- 2.- Encontrar las mejores condiciones del método matraz de agitación de los fármacos presentados en este trabajo y observar si varían entre fármacos.
- 3.- Aunque el trabajo de investigación no incluyó el estudio de permeabilidad, sería interesante proponer un método efectivo para su posterior aplicación.
- 4.- Ampliar el marco de investigación del SCB para otras especies animales de importancia, por ejemplo: animales de ganadería.



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

### 10 BIBLIOGRAFÍA

- Acosta, O. G. (2013). Farmacocinética: antiulcerosos y antiinflamatorios. *Revista del Hospital Juarez de México*, 80(1), 41-53.
- Alejo, M. P. (2019). Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro? 30(4), 291.
- Animals Center*. (2020). Recuperado el 02 de 01 de 2021, de <https://animalscenter.com/content/4-nuestra-clinica-veterinaria>
- Avdeef, A. (2016). Equilibrium solubility measurement of ionizable drugs – consensus recommendations for improving data quality. 4(2).
- B. Basanta Kumar Reddy, a. A. (2011). Biopharmaceutics Classification System:. *Dissolution Technologies*, 18(1), 31-37. doi:10.14227/DT180111P31
- Benet, L. Z. (2013). The Role of SCB (Biopharmaceutics Classification System) and BDDCS (Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System) in Drug Development. *Journal of pharmaceutical sciences*, 102(1), 34-42. doi:10.1002/jps.23359
- Charalabidisa. (2019). The Biopharmaceutics Classification System (SCB) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *International Journal of Pharmaceutics*, 566, 264-281. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.05.041
- Charalabidisa, A. (2019). The Biopharmaceutics Classification System (SCB) and the Biopharmaceutics Drug Disposition Classification System (BDDCS): Beyond guidelines. *International Journal of Pharmaceutics*, 566, 264-281. doi:10.1016/j.ijpharm.2019.05.041
- Dahan, A. (15 de septiembre de 2009). Prediction of Solubility and Permeability Class Membership: Provisional SCB Classification of the World's Top Oral Drugs. *The AAPS Journal*, 11(4), 740-746. doi: 10.1208/s12248-009-9144-x
- Davidson, G. (2017). Veterinary Compounding: Regulation, Challenges, and Resources. *Veterinary Compounding: Regulation, Challenges, and Resources*, 9(5), 1-11. doi:10.3390/pharmaceutics9010005
- DrugBank* Recuperado el 30 de 12 de 2020, en <https://go.drugbank.com/drugs/DB01035>
- DrugBank*. Recuperado el 30 de 12 de 2020, de <https://go.drugbank.com/drugs/DB00455>
- DukesTeam* . (2021). Recuperado el 30 de 12 de 2020, de <https://bo.dukesteamchallenge.org/1134-procainamide-for-dogs.html>
- Edit Baka, J. E.-N. (2007 ). Study of equilibrium solubility measurement by saturation shake-flask method using hydrochlorothiazide. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis* , 335-341.
- Elena Ramirez, O. L. (2010). Acceptability and characteristics of 124 human bioequivalence studies with active substances classified according to the Biopharmaceutic Classification System. *British journal of clinical pharmacology*, 70(5), 694-702. doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03757.x





## Trabajo de Investigación Bibliográfica

- Evaluation, R. C. (2017). Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. United States .
- Fahmy, M. M. (2011). The scientific basis for establishing solubility criteria for veterinary species. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 81-86. doi:10.1111/j.1365-2885.2012.01370.x
- Fernando. (11 de 05 de 2020). *El uso y dosis de Bernadryl (difenhidramina) para perros*. Obtenido de <https://animalesmascotas.com/uso-y-dosis-benadryl-difenhidramina-para-perros/>
- Florez, J. (2001). *Farmacología humana* . (J. A. Armijo, Ed.) Masson-Salvat Medicina.
- Fonseca-Guimaraes, J. C. (2019). The Emergence of Natural Killer Cells as a Major Target in Cancer Immunotherapy. *Trends in Immunology*, 40(2), 142-158.
- G. Bryan Crist, V. F. (2017). Determination of Thermodynamic Solubility of Active Pharmaceutical Ingredients for Veterinary Species:. *Dissolution technologies* . doi:10.14227/DT240117P36
- Haria, M. F. (1994 ). Loratadine Drugs. *Springer Link*, 48. doi:10.2165/00003495-199448040-00009
- Hayley Oswald, M. S. (2015). Canine gastrointestinal physiology: Breeds variations that can influence 5 drug absorption . *Eur J Pharm Biopharm*, 97((Pt A)), 192-203. doi:10.1016 / j.ejpb.2015.09.009
- Huang, L. F. (2004). Impact of solid state properties on developability assessment of drug candidates. *Advanced Drug Delivery Reviews* , 56(3), 321-334 .
- ICH. (2019). INTERNATIONAL COUNCIL FOR HARMONISATION OF TECHNICAL REQUIREMENTS FOR PHARMACEUTICALS FOR HUMAN USE. 1-16 .
- Jochem Alsenz, M. K. (2007). High throughput solubility measurement in drug. *Elsevier B.V.*, 59, 546-567. doi:10.1016/j.addr.2007.05.007
- Kerns, E. H. (2008). In Vitro Solubility Assays in Drug Discovery. *Current Drug Metabolism*, 9(9), 879-885. doi:10.2174/138920008786485100
- M Zahirul I Khan, D. R. (2004). Classification of loratadine based on the biopharmaceutics drug classification concept and possible in vitro-in vivo correlation. *Biol Pharm Bull.*, 27(10), 1630-5. doi:10.1248/bpb.27.1630.
- M. Zahirul I. Khan, R. Z. (2004). Classification of loratadine based on the biopharmaceutics drug classification concept and possible in vitro-in vivo correlation. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 27(10), 1630-1635. doi:10.1248/bpb.27.1630
- Mark G, M. N. (2015). Applying Biopharmaceutical Classification System (BCS) Criteria to Predict Oral Absorption of Drugs in Dogs: Challenges and Pitfalls. *The AAPS journa*, 17(4), 948-964. doi:10.1208/s12248-015-9743-7
- Martinez, M. N. (08 de agosto de 2019). Reconciling Human-Canine Differences in Oral Bioavailability: Looking beyond the Biopharmaceutics Classification System. *The AAPS Journal*, 21(99), 99-111. doi:10.1208/s12248-019-0364-4



## Trabajo de Investigación Bibliográfica

- Mehta, M. U. (2017). Impact of the US FDA Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance on Global Drug Development. *Molecular pharmaceutics* . doi:10.1021/acs.molpharmaceut.7b00687
- Mike Apley, B. C. (2017). Solubility Criteria for Veterinary Drugs. *Dissolution Technologies*, 24(1), 22-35. doi:10.14227 / DT240117P22
- National Center for Biotechnology Information. (2020). Recuperado el 12 de diciembre de 2020, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Loratadine>.
- National Center for Biotechnology Information. (2020). Recuperado el 12 de diciembre de 2020, de <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Procainamide>
- Papich, M. M. (2012 ). Drug solubility classification in the dog. *Journal of Veterinay Pharmacology and Therapeutics* , 35(Suppl. 1)), 87-91 . doi:10.1111/j.1365-2885.2012.01373.x
- Parr, A. (2013 ). Solubility Criteria for Veterinary Drugs—Workshop Report. *Pharmacoepial Forum*, 39(4).
- PharmD. (Octubre de 2020). *Merck Manual*. Obtenido de <https://www.medicine.com/topic/pro/plasma-membrane-proteins>
- Piedras, A. L. (2019). Importancia de la farmacocinética en la práctica clínica. *Educación y Salud Boletín Científico Instituto de Ciencias de la Salud Universidad Autónoma del Estado de*, 8(15), 123--126.
- Pubmed. (2021 ). *Pubmed* . Obtenido de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Puerro, A. A. (2009) *Farmacología Básica y Clínica* (18 ed.). Médica Panamericana.
- Rania Gollakner, B. D. (s.f.). VCA. Recuperado el 30 de 12 de 2020, de <https://vcahospitals.com/know-your-pet/diphenhydramine>
- Rey, M. E. (2001). Bioequivalencia, biodisponibilidad y EFG. Algunas consideraciones. *Sociedad Española de Farmacéuticos de Atención Primaria*, 15(10), 88-93.
- Rosenberger, J. (2019). Application of a Refined Developability Classification System. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 1-11. doi:10.1016/j.xphs.2018.10.044
- Savjani, K. T. (2012). Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *International Scholarly Research Network*, 1. doi:110.5402/2012/195727
- Sicari V, Z. (13 de julio de 2020). *NCBI* . Recuperado el 10 de diciembre de 2020, de [www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526010/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526010/)
- Varma, M. (2012). pH-Dependent Solubility and Permeability Criteria for Provisional pH-Dependent Solubility and Permeability Criteria for Provisional. *Molecular Pharmaceutics* , 9, 1199-1212. doi:10.1021/mp2004912
- Wanga, C. (2020). In vivo measurement of gastric fluid volume in anesthetized dogs. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 55. doi:10.1016/j.jddst.2019.101488
- Wick, J. (2004). Patients Large and Small: Role of the Pharmacist in. *Journal of the American Pharmacists Association*, 44(3), 319-323.



### Trabajo de Investigación Bibliográfica

- Y. Baena, L. P. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, 37(1), 18-32. doi:10.15446/rcciquifa
- Yang Liu, J. X. (2020). Considerations for application of biopharmaceutics classification system in chicken: Exemplified by seven drugs . *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* , 1-10. doi:10.1111/jvp.12842
- Zaidel, E. (2018). Obtenido de Sociedad Interamericana de Cardiología : <http://www.siacardio.com/educacion/farmacologia/farmacologia-de-los-antiarritmicos-2o-parte/>

Fecha: 01 de septiembre de 2022  
Asunto: VOTOS APROBATORIOS  
Medio de Notificación: Electrónica  
Folio: FF/D/SD/JLF/75/2022

**DRA. DULCE MARIA ARIAS ATAIDE**  
**DIRECTORA DE SERVICIOS ESCOLARES**  
**U.A.E.M**  
**PRESENTE**

Los suscritos catedráticos de la Facultad de Farmacia, dependiente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos, se dirigen a Usted con el fin de comunicarle que, después de haber revisado el trabajo de tesis “**NÚMERO DE DOSIS (Do) DE FÁRMACOS DE USO CANINO: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**” presentado por el/la pasante de la carrera de Licenciado en Farmacia. **C. Maricruz Vega Benítez, (20171014186)**, consideramos que reúne todos los requisitos que exige un trabajo de esta especie, por lo que hacemos saber nuestro **VOTO APROBATORIO**.

**Jurado**

**Firma**

L.en F. Nancy Moreno Linares

Dra. Liliana Aguilar Marcelino

Dr. Sergio Alcalá Alcalá

Dra. María Crystal Columba Palomares

Dr. Juan Manuel Martínez Alejo



**ATENTAMENTE**  
**“POR UNA HUMANIDAD CULTA”**

**M.P.D. REYNA AMÉRICA SERRANO LÓPEZ**  
**SECRETARIA DE DOCENCIA**



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

REYNA AMERICA SERRANO LOPEZ | Fecha:2022-09-01 17:46:00 | Firmante

pkxRylpM1eV5sGWJPEY1GXM+gEmETqicVYHp+Z12xldMQu8je61WNocojSLeN/j63Jby2ES+b5DDBxXawp81aQwQ/WmJ9TRdWZXa+alQml18aq9qPqSmCuWe9dhU4dWUuT2r98Zk0yBLi9dL0eaynPhVCVOQ3n7L8QpKCTpOGgjYtnvAFmmUijzNcnHBfaaPCapppxZ0TgIW9Gu0bSyWO1Yt1gVVOHn2WemElzJxRq+3rX/V5bcotvMmsKBgSXU9r9PMvO4r9qR0ZUZhcGlgHkGzXyMdJcFuIR+/nLjaMLxi9PMG3uhC1IQ1RJ05QxJzZRQNUCEINBRUqDhGbT0fQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



YutFklPsy

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/2UerDFcE7XeYiKhu7L2y3dKlq4IMWT3H>





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL  
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

### Sello electrónico

**SERGIO ALCALA ALCALA | Fecha:2022-09-05 08:35:35 | Firmante**

AJU44NLvw+bJtNqBzptkcC8aWL9y+PM309BrDKWf0gGOMGAUGmPy7/o2pgJ91V7Jk7C+pX8W64GJSocxWu7oCt4IV/Y5JuUrLF2GcBCHTKQ3wP0bdYpPthOzqWx2cklpu2Q44CyMQ8TklxhFzXRRRka+0krd6glRzrZpOiGPVj7F8d0h0Q7b4udZl/HBkQT+vi8Mw6RMs2Pv9oN7Kisz6AD7J2Xgop+K+guzo0uRBDccsQezLgaucQ/wCkr8+Pxs7i42f5aWjHxcM9Sh2qJ6z9VMrUu7xOiB6WOQqBmAkPGzNOAJeosnrrEwqwxJxcptzdxGZa2UwMjy/xln/ZZw==

**LILIANA AGUILAR MARCELINO | Fecha:2022-09-06 08:46:51 | Firmante**

BfRVIE/IZHh2U7vtAVcHRPTEjKqRqFEWjjl3zL0xQsKk8xLJYptNOE5AvQu/4wiWaj2GL/+tZqZklj6lZbqKtEdNFr0Q6wAoyHa3i89P+bGDxjFzZGpDS6722x4+FENe9eTRHJZ/9KY1kACJKWNk1FvLRKOLX+LA0t0zR/8pJ91JXE+2rJluZe52JExcPfpplJJ1WvuYst/dkprYoSj/HNtkbrelAtvG+d8B8N2jj1dB9Rsjp0OndFLjgb8S0Z+hDWys3/WFHHR6jGw9+bh+6z436HqER6tmu1F5BC16EzQsrzeCsMuSCJhfr7qQVKv25HHRGmGsvkulRNiqa==

**MARIA CRYSTAL COLUMBA PALOMARES | Fecha:2022-09-06 13:39:13 | Firmante**

MWB1cKA2XZi8wLaay+reHchsFWnERnymJnTPkFdiGCCo/0+x/Lc91rF4+99vSr7j6UAPYwIhnZFEEXNkiiHUxN4Dr4Ny80/v9ma+kDj6K5v82lBpKeCxLaBGad67bybqGGC+tvhIntW7ecAEVRVFy7dbWXcPpNjcc5RUZybS8HGOJ3uC/7wQDgO8BO6plVGEyzsct0sZcGH8faw3UHyoMjW5QSZBdeMchDRto9tHhYnfaywTQhznmqLhwED290nJuX/G9WYiz7rdWYTENxMDPpZ5kZLjiavdN/uP/6zDoTie+PvVM1EooNYCuLQoyMzV1KsN3CNm2yGecKdTEydsQew==

**NANCY MORENO LINARES | Fecha:2022-09-06 16:29:26 | Firmante**

qOBx9LL5alm/bqK5tf1WtHs8/2QpwzTLr/nbiqrqEjhWT0LnKM7WjV80MzHasz+5QYKUAIZC/hN5VvAPN8NZIRBJBmu015FQ/6ZrQiJTCgdAnOhDSt3copP5dstzSbR6gwYiOfDILPxtAggeO5wyl0Gtam+Cq19KKRPukdSDwij1+nu8Z6f3HeXblYd8C/gkm4HMK8bZ3W5hnuXuTyRrwzOlifJoSW0v0mCwiy1LvY2iRx9kLJt1fYKAKUVfPnMgYATRk8jSd3bZd9F7gmMu86AlyMehgAhCdHJxSppmelG96Ke/9Ooi2FOkBmvKeL/P83AzWDbCYNdtv/hNZ8p02w==

**JUAN MANUEL MARTINEZ ALEJO | Fecha:2022-09-12 06:57:28 | Firmante**

fbe5YmxPormWHqbQP/luFsnh1kq/mBPG9naHs5WrlgyMacZwyyvO4TfS0lJumT4FmLj/h474PrQ9sFlgS+DcbjS7KbCKnEnoyizt8DKAcHSzoHEMqdzgo8F/gsmnO8mHkKVbq0UV3jldheKQg1t/Jjd8zsH1pyuGN9FyS+7dgaGJv9nt69dNMVucofZD2zKKkVTPF4O7fpmE321JPqGVtipSURTNDLNFpjjxYZZQXqU7jBR/LWPPPL2mQp1h0Uf3lr6Nxlq0n12yEAlKgthkDYPh4m31vnKsoA+dKjk4nC67Jfh7LcYpbSqH8f15B98OP31KcEc7qPvOMCQkWK8Q==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



**gCTe4pGU1**

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/M3ZYbwVzt3TBz2BKBWDyiDwwWSdB4TYW>

