

12/1
S.E.I.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS PERFILES
DE DISOLUCION DE LOS PRODUCTOS NACIONALES
Y EL PRODUCTO INNOVADOR CONTENIENDO
GLIBENCLAMIDA.**

DE PROFESIONALES
DE QUIMICA

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
ROSAL HURTADO GUADALUPE FABIOLA



MEXICO, D. F.

1973

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL.

CAPITULO		PAG.
I	INTRODUCCION	1
II	GENERALIDADES	2
	-Cronología de estudios de disolución	2
	-Prueba de disolución	5
	-Monografía de la glibenclamida	6
III	PARTE EXPERIMENTAL	11
	-Selección de los medicamentos	11
	-Pruebas de control de calidad	11
	-Dureza	13
	-Friabilidad	13
	-Tiempo de desintegración	13
	-Variación de peso	13
	-Valoración del principio activo	14
	-Uniformidad de contenido	15
	-Estudio de disolución	17
IV	RESULTADOS	20
V	ANALISIS DE RESULTADOS	30
VI	CONCLUSIONES	38
VII	BIBLIOGRAFIA	39

INDICE DE TABLAS.

TABLA		PAG.
I	Interacciones farmacológicas.	10
II	Productos estudiados, clave asignada y tipo de mercado.	12
III	Método propuesto para el estudio de disolución de glibenclamida.	19
IV	Resultados de las pruebas de control de calidad efectuadas a los productos en estudio.	21
V	Datos de linealidad y repetibilidad del método analítico para la cuantificación de glibenclamida.	22
VI	Valores promedio de linealidad repetibilidad del método analítico para la cuantificación de glibenclamida (n=6)	23
VII	Valores de los porcentajes promedio disuelto en los diferentes tiempos de muestreo, al efectuar el perfil de disolución.	25
VIII	Análisis de varianza de una vía para el porcentaje disuelto de glibenclamida a los 15 y 120 minutos.	35
IX	Constantes de velocidad de disolución, tiempo de vida media y tiempo medio de disolución de los productos de glibenclamida estudiados.	36
X	Datos de eficiencia de disolución de los diferentes lotes de glibenclamida.	37

INDICE DE FIGURAS.

FIGURAS.		PAG.
1	Linealidad del método analítico.	24
2	Perfiles de disolución de los lotes del laboratorio 1 con el perfil del producto innovador (lote t).	26
3	Perfil de disolución de los lotes del laboratorio 2 con el perfil del producto innovador (lote t).	27
4	Perfil de disolución de los lotes del laboratorio 3 con el perfil del producto innovador (lote t).	28
5	Perfil de disolución de los lotes del laboratorio 4 con el perfil del producto innovador (lote t).	29
*****	Diagrama de la valoración de glibenclamida.	16

I. INTRODUCCION.

La glibenclamida es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de la hiperglucemia; tiene un efecto terapéutico comparable a las sulfonilureas de la primera generación presentando una baja frecuencia de efectos adversos, pero no debe prescribirse a pacientes con enfermedades renales. Este medicamento se usa en pacientes con diabetes tipo II en los cuales la hipoglucemia no se reduce por un tratamiento con dieta y ejercicio (8 y 20).

Debido a su amplio uso, se decidió estudiar un medio de disolución propuesto por el Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V., el cual consiste en utilizar el método de paletas, con solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 a 75 rpm.

La prueba de disolución es un indicador simple y barato de la consistencia física de un producto farmacéutico, ya que provee información útil acerca de las características de un fármaco, las cuales deben tomarse en cuenta en el diseño de éstos con el fin de evitar futuros problemas de biodisponibilidad y como control de calidad, asegurando la uniformidad entre lotes y garantizando la calidad del producto, cumpliendo así con las Buenas Prácticas de Manufactura⁽¹⁰⁾. La biodisponibilidad de un fármaco en el organismo se puede correlacionar con datos de disolución sólo cuando el tiempo de disolución es mayor que el tiempo de absorción, ya que en este caso la disolución será el paso limitante.

Algunas de las principales características para que un producto farmacéutico presente problemas de biodisponibilidad, las posee la glibenclamida como son: su poca solubilidad en agua, polimorfismo y pseudopolimorfismo⁽¹⁹⁾; algunos autores han estudiado sus perfiles de disolución donde han encontrado gran variación⁽¹⁸⁾.

Los objetivos del presente trabajo fueron:

- Probar el medio de disolución propuesto en los diferentes productos comerciales de glibenclamida.
- Comparar los perfiles de disolución con el del producto innovador y observar sus diferencias.

II. GENERALIDADES.

2.1. CRONOLOGIA DE ESTUDIOS DE DISOLUCION.

- 1950** La prueba de desintegración era la única que relacionaba indirectamente a la biodisponibilidad del fármaco y la aceptación del producto(10 y 13).
- 1962** El Comité del Pharmaceutical Manufacturers Association consideró necesario aumentar los requisitos de disolución para todas las monografías de cápsulas y tabletas en las que el principio activo tuviera una solubilidad menor al 1% en medio acuoso(13).
- 1965-1970** Unicamente se adoptó una especificación de la prueba de disolución.
- 1968** La USP-NF Joint Panel on Physiological Availability creado en 1967, recomendó la adopción de un aparato de canastas (USP aparato I) para determinar la disolución de formas de dosificación sólidas orales(13).
- 1970** Se incorporó la prueba de disolución a 12 monografías. Esta fue una consecuencia del gran interés en el tema de disolución, absorción, distribución, metabolismo y excreción del fármaco.
- 1975** Se elaboró un instructivo con la introducción de la metodología de disolución y los progresos substanciales.
- 1978** Se introdujo el aparato de paletas para complementar el aparato de canastas. Además fueron instituidas 2 tabletas calibradoras: tabletas de prednisona y tabletas de ácido salicílico.

1975-1980 En 1976 se adoptaron algunas normas que favorecieron la implantación de la prueba de disolución en las monografías de todas las formas de dosificación de sólidos orales, excepto cuando tal inclusión específicamente fuera juzgada inapropiada(10 y 13) (ejemplo, para fármacos no absorbibles).

Las normas de 1976 contienen los siguientes factores claves:

El Comité de la USP revisó los datos de biodisponibilidad/disolución de fabricantes; tales datos fueron incorporados en la selección de requerimientos.

Los métodos de disolución que se usarían serían; Método I ó II (canastas o paletas).

Se consideraron los perfiles de disolución del fármaco para establecer los tiempos de prueba y tolerancia.

Se incorporó la información conocida de biodisponibilidad que existía en esa fecha.

Se suprimiría la prueba de desintegración cuando existiera la prueba de disolución en la monografía(10,13,25), excepto cuando se propusiera un medio hidroalcohólico.

1977

Se adoptaron un conjunto de guías por el Comité de la USP; estas sirvieron para señalar las condiciones de prueba:

- a) Selección del medio de disolución; preferentemente agua, ácidos acuosos, o soluciones amortiguadoras en el intervalo de pH de 4-8 y se eliminó el uso de enzimas en fluido intestinal simulado.
- b) Volumen del medio: generalmente no menos de 3 veces el volumen requerido para una solución saturada (típicamente 500 1000 ml).
- c) Especificaciones para el por ciento disuelto:
 - 1er. caso.- Establece como 75% disuelto en 45 minutos, en agua, usando el aparato I ó II (canastas o paletas) a sus velocidades más comunes (100 y 50 rpm, respectivamente).
 - 2do. caso.- Se aplica cuando las características de solubilidad del fármaco requieren usar otros medios acuosos (ácidos o amortiguadores), modificar velocidades de los aparatos o

especificaciones. Estableciendo un 75% disuelto en 30 minutos u 80% en 45 minutos.

3er. caso.- Se aplica cuando una sustancia de referencia se incluye en la monografía individual y los casos 1 ó 2 no se pueden aplicar.

1983

Se definió la terminología para formas farmacéuticas y se especificaron 3 tipos:

(1) Liberación prolongada.- Son aquellas que presentan un incremento en el intervalo de dosificación comparado con aquella en la que el fármaco se encuentra en una formulación convencional⁽²³⁾.

(2) Formas de liberación controlada o retardada, las cuales liberan al fármaco en el organismo a concentraciones dentro del intervalo de tiempo especificado⁽²³⁾.

(3) Liberación en el sitio de acción.- Es una forma de dosificación que libera el fármaco en o cerca del sitio de acción, ésta puede tener una liberación normal o una liberación prolongada⁽¹³⁾.

1991

Se estableció que la prueba de disolución sería aplicable a sólidos orales y formas de dosificación transdérmicas. Excepto para aquellas tabletas de desintegración rápida o que fueran completamente solubles⁽²⁴⁾.

Las normas propuestas por el Foro Farmacopeico fueron:
Temperatura de 37° C.

Medio de disolución preferentemente agua desgasificada, soluciones amortiguadoras (pH 4-8) o ácido diluido (0.001N a 0.1N de HCl).

No menos de 3 veces el volumen requerido para una solución saturada; comúnmente volumen de 500 - 1000 ml.

Aparato I (canastas), 100 rpm y aparato II (paletas), 50 rpm.

Se prefiere el aparato II para tabletas y formas farmacéuticas desintegrables. El aparato I se prefiere para cápsulas y formas farmacéuticas que flotan o se desintegran lentamente.

Calibración de los equipos de disolución utilizando tabletas de ácido salicílico y tabletas de prednisona.

Se estableció que el tiempo de prueba sería generalmente de 30 a 60 minutos, con un sólo punto de especificación para propósito de la farmacopea.

Se adoptaron los tiempos y especificaciones de los datos de los perfiles de disolución. Las especificaciones típicas son: 70 y 80% del contenido marcado.

Cuando hay una prueba de disolución especificada en la monografía, la prueba de desintegración se suprime; sin embargo, en el caso de preparaciones sublinguales, que presentan un tiempo corto de desintegración, esta prueba se puede conservar.

2.2. PRUEBA DE DISOLUCION.

La prueba de disolución es considerada como uno de los ensayos "*in vitro*" de mayor utilidad en la predicción de la calidad de algunas formas farmacéuticas.

Los estudios del perfil de disolución son particularmente útiles en las siguientes situaciones:

- Selección de la formulación más adecuada durante la etapa de desarrollo.
- Análisis rutinario de control de calidad para determinar la uniformidad de disolución entre lotes de un mismo fabricante.
- Determinar la variabilidad de disolución entre productos de diferentes fabricantes.
- En los requerimientos de bioequivalencia, ya que muchas veces es posible correlacionar datos de velocidad de disolución con parámetros "*in vivo*".

Esta prueba todavía no ha sido establecida de una manera oficial para las tabletas de glibenclamida y en consecuencia existen muy pocos reportes en la literatura científica sobre el desarrollo de una metodología adecuada para la prueba de disolución destinada a las tabletas de glibenclamida.

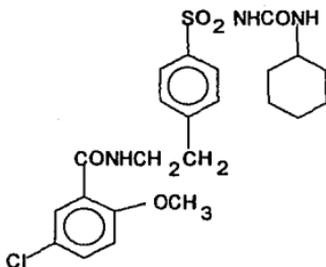
El Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V., propuso un método de disolución en el cual utilizan el método II (paletas), con una velocidad de agitación de 75 rpm y utilizando como medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4

Revisando la bibliografía, encontramos que el método propuesto es el mismo que se utiliza para la disolución de tolbutamida, que es un fármaco que pertenece a la primera generación de sulfonilureas⁽⁷⁾.

2.3. MONOGRAFIA DE LA GLIBENCLAMIDA.

Nombre, Fórmula y Peso Molecular (4, 7, 14, 23).

1-[4-{2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)etil}bencensulfonil]-3-ciclohexilurea, 5-cloro-N-(2-{4-[[[(ciclohexilamido) carbonil] amido] sulfonil] fenil}etil)-2-metoxibenzamida y como 1-[[p-[2-(5-cloro-o-anisamido)etil]fenil]sulfonil]-3-ciclohexilurea.



C₂₃H₂₈ClN₃O₅S

Peso Molecular = 494.0

Sinónimos: (14)

Glibenciclamida; Gliburide; HB419; u 26,452.

Nombres propios: (6 y 14)

Daonil, Euglucon; Glucoven; (4, 7, 14, 23)

Descripción:

La Glibenclamida se presenta como un polvo blanco, cristalino, de olor ligero y prácticamente sin sabor.

Punto de fusión: (8 y 14)

Entre 167°C y 175°C.

Solubilidad:

La Glibenclamida es insoluble en agua y éter(4, 7, 23), soluble en 330 partes de alcohol(14), 12-24 mg/ml en cloroformo, 250-500 mg/ml en piridina y en 250 partes de metanol(8).

Forma sales solubles en agua al combinarse con hidróxidos alcalinos. La solubilidad a 25°C de glibenclamida en solución acuosa es 18.8 mg/ml en amortiguador de fosfatos 0.066M, pH 7.39 y 768 mg/ml en amortiguador de boratos 0.066M, pH 9.53(8).

pKa:

La glibenclamida es un ácido débil. Se demostró que tiene la misma constante de disociación que la tolbutamida ($pK_a=5.3\pm 0.1$), puesto que ambos compuestos muestran la misma disociación(14) en mezcla de disolventes tales como metanol y agua. La determinación directa de este pKa en agua es imposible, debido a su baja solubilidad. Otro reporte nos indica que el pKa en medio acuoso es de 6.8(8).

Categoría terapéutica. (4, 7, 14, 23)

Hipoglucemiante oral.

Datos comparativos de su efecto terapéutico, con respecto a otros hipoglucemiantes.

La glibenclamida(8) es más potente que la tolbutamida: 5 mg de glibenclamida equivalen a 1000 mg de tolbutamida, a 500 mg de acetohexamida, a 250 mg de clorpropamida y a 250 de tolazamida. Este incremento en la potencia se debe al incremento de la cadena en la molécula y no a una lenta inactivación metabólica o excreción renal.

Metabolismo y farmacocinética:

Absorción.- Aproximadamente el 45% de una dosis de 5 mg es absorbida después de la administración oral. En tabletas micronizadas la absorción es completa(12,22).

Concentración en sangre.- Después de una dosis oral de 5 mg la concentración en suero es de 0.04 µg/ml alcanzadas en 2 a 4 horas en una tableta normal y en 30 a 60 minutos, en una micronizada, por lo que se mostró que la biodisponibilidad de la glibenclámda depende del tamaño de partícula(14,22).

Vida media.- La vida media en plasma es de 3 a 7 horas, la vida media determinada en los datos de excreción urinaria es de aproximadamente 10 horas(22).

Distribución.- Se distribuye ampliamente en el organismo, uniéndose a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 99.0%(8, 14).

Volumen de distribución.- El volumen aparente de distribución debido a su naturaleza lipofílica es de 10 a 11 litros(14).

Reacciones metabólicas.- El metabolismo se lleva a cabo en el hígado mediante una hidroxilación del anillo ciclohexil en las posiciones 3 ó 4 produciendo los metabolitos 4-trans-hidroxi y el 3-cis-hidroxi. Estos compuestos tienen únicamente un 0.25% y 2.50% de la potencia hipoglucémica de la glibenclámda respectivamente(8).

Excreción. El 95% de la dosis se excreta en orina y en heces en 5 días (aproximadamente con un 75% en heces y un 20% en orina). Cerca del 54% se excreta inalterada(22)

Indicaciones:

Se utiliza en la diabetes que se presenta en la madurez (después de los 40 años) y cuando se requieren menos de 20 unidades de insulina diarias⁽²⁰⁾.

Contraindicaciones: (20,22)

Traumatismo severo, fiebre, infecciones, embarazo, diabetes complicada con accesos recurrentes de cetoacidosis o coma, diabetes juvenil, diabetes lábil, trastornos endocrinos, renales o hepáticos, en pacientes con stress previo a la cirugía.

Deberá usarse con precaución en pacientes débiles o desnutridos. No está indicada en diabéticos que puedan ser controlados únicamente con la dieta. En los pacientes desnutridos pueden presentarse recaídas con el uso de sulfonilureas.

Reacciones adversas: (20,22)

Trastornos gastrointestinales relacionados con la dosis y caracterizados por anorexia, náuseas, vómitos, malestar epigástrico, cólicos abdominales, constipación, diarrea. Los efectos gastrointestinales adversos generalmente se eliminan disminuyendo la dosis.

Otros efectos colaterales que se presentan ocasionalmente son: discrasias sanguíneas, hipoglicemia, disfunción hepática, debilidad, fatiga, mareos, vértigo, reacciones fotosensitivas (especialmente después de la ingestión de alcohol), cefalea, confusión, entre otras. En un pequeño porcentaje de pacientes se desarrolla resistencia a la acción del fármaco.

Dosificación:⁽⁵⁾

Dosis diaria de 2.5 mg a 15 ó 20 mg. Dosis máxima en una sola toma: 2 tabletas de 5 mg. Las tabletas se ingieren antes de la comida.

Interacciones farmacológicas.

Algunas de las interacciones que puede presentar la glibenclámda se muestran en la siguiente tabla.

TABLA I.

INTERACTOR.	INTERACCION.
Acetazolamida	↑ la glucosa sanguínea en los pacientes prediabéticos y en los diabéticos que toman hipoglucemiantes orales.
Alcohol	Hipoglucemia auditiva, reacción semejante a la provocada por disulfiram.
Anticoagulantes orales	↑ el efecto de los hipoglucemiantes por ↓ en la degradación hepática y ↓ en la unión a proteínas plasmáticas.
Barbitúricos	↑ el efecto de los barbitúricos.
β-bloqueadores como: verapamil y nifedipina.	↓ efectos hipoglucemiantes por el intercambio de calcio del β-bloqueador con la sulfonilurea.
Cimetidina, ranitidina, metildopa y miconazol	↑ el efecto de los hipoglucemiantes orales.
Cloramfenicol	↑ el efecto de los hipoglucemiantes por ↓ en la degradación hepática
Fenilbutazona	↑ el efecto de los hipoglucemiantes por ↓ en la degradación hepática y ↓ en la unión a proteínas plasmáticas.
Feniramidol	↑ el efecto de los hipoglucemiantes por ↓ en la degradación hepática
Probenecia	↑ el efecto de los hipoglucemiantes orales debido a la ↓ en la excreción de los riñones.
Salicilatos	↑ el efecto de los hipoglucemiantes por ↓ en la unión a proteínas plasmáticas.
Sulfonamidas	↑ el efecto de los hipoglucemiantes por ↓ en la unión a proteínas plasmáticas.
Tiacídicos como Rifampicina	el efecto de los hipoglucemiantes.
Glucocorticoides, estrógenos y fenitoína	Antagoniza la acción de las sulfonilureas.

↑ aumento
↓ disminución

III. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1. SELECCION DE MEDICAMENTOS.

Para el estudio, además del producto innovador, se seleccionaron 18 lotes conteniendo glibenclamida como único principio activo.

Los medicamentos seleccionados, provinieron de un total de 4 laboratorios, 6 lotes fueron adquiridos en la farmacia y 12 fueron donados por los laboratorios fabricantes.

Los medicamentos adquiridos contenían 5 mg de principio activo y el producto innovador 3.5 mg.

En la tabla II se presentan los lotes estudiados con la clave asignada.

3.2. PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.

Las pruebas de control de calidad que se realizaron a cada lote fueron las siguientes:

- 1) Dureza.
- 2) Friabilidad.
- 3) Tiempo de desintegración.
- 4) Variación de peso.
- 5) Valoración del principio activo.
- 6) Uniformidad de dosificación de las unidades por el método de uniformidad de contenido.

TABLA II
PRODUCTOS ESTUDIADOS, CLAVE ASIGNADA Y TIPO DE MERCADO.

LABORATORIO	CLAVE	MERCADO
1	A	PUBLICO
1	B	PUBLICO
1	C	PUBLICO
1	D	PUBLICO
1	E	PUBLICO
2	F	PRIVADO
2	G	PRIVADO
2	H	PRIVADO
2	I	PRIVADO
3	J	PUBLICO
3	K	PUBLICO
3	L	PUBLICO
3	M	PUBLICO
3	N	PUBLICO
4	O	PUBLICO
4	P	PUBLICO
4	R	PUBLICO
4	S	PUBLICO
INNOVADOR	T	Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker e.V.

3.2.1. Dureza.

Esta prueba permite conocer la resistencia que ofrece la forma farmacéutica al astillamiento, agrietamiento o ruptura⁽¹⁷⁾.

Se realizó en 10 unidades de dosificación; se propone como límite de 4 a 10 Kg para tabletas convencionales.

La determinación se realizó en un durímetro marca "Erweka".

3.2.2. Friabilidad.

Consiste en evaluar la capacidad que tienen las tabletas de resistir las fuerzas tangenciales sin perder parte de su composición por formación de polvos, desportillado en los bordes, rompimiento y decapado de su estructura⁽¹⁷⁾.

Para tabletas convencionales la pérdida en cuanto a su peso se propone sea no mayor del 1%, siendo ésta generalmente considerada aceptable⁽¹⁵⁾.

La prueba se realizó en 10 unidades de dosificación, de acuerdo a las indicaciones del Lachman.

La friabilidad se determinó en un friabilizador marca "Elecsa". Mod. DSE 30.

3.2.3. Tiempo de desintegración.

Es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y quede sobre la malla del aparato de prueba, cuando mucho, un residuo en forma de masa suave sin núcleo palpablemente duro⁽⁷⁾.

Para realizar la prueba se utilizó un desintegrador marca "Elecsa" Mod DSE 30, empleando como medio de prueba, agua destilada a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de desintegración debe ser menor de 15 minutos según FEUM⁽⁷⁾.

3.2.4 Variación de peso.

Esta prueba indica los límites de la variación permisible en el peso de las unidades de dosificación expresadas en terminos de una desviación con respecto al peso promedio de las tabletas.

Para tabletas cuyo peso sea menor de 130 mg la diferencia máxima permitida es de 10% (USP XX-NF XV)⁽¹⁵⁾.

Esta prueba no requiere efectuarse, ya que procede realizarse la uniformidad de dosificación por el método de uniformidad de contenido; sin embargo esta prueba se realizó para tener mayor información sobre los lotes estudiados.

Procedimiento:

Pesar individualmente 20 tabletas y calcular el peso promedio; los pesos individuales no deberán presentar una diferencia mayor al 10%⁽¹⁵⁾ con respecto al peso promedio.

Se utilizó una balanza analítica marca *Sartorius* Mod. A 210p.

3.2.5 Valoración del principio activo(4).

Instrumentos:

- Balanza analítica Sartorius Mod. A 210p
- Espectrofotómetro Beckman UV/VIS Mod. DU50
- Centrífuga Dynac.
- Parrilla de calentamiento.

Reactivos y soluciones:

- Glibenclamida, estándar secundario 100.1% de pureza.
- Solución de HCl/MeOH 0.1M

Preparación de la solución de referencia.

Pesar 10 mg de sustancia de referencia de glibenclamida y diluir cuantitativamente con solución 0.1M de ácido clorhídrico en metanol, hasta obtener una concentración de 100 mg/ml.

Preparación de la solución de la muestra.

Determinar el peso promedio de las tabletas y pulverizar finamente no menos de 20 tabletas y transferir una cantidad de polvo equivalente a 20 mg de glibenclamida, pasar a un vaso de precipitados, agregar 40 ml. de solución 0.1M de HCl/MeOH, calentar ligeramente, agitar, centrifugar y separar el líquido sobrenadante transfiriéndolo a un matraz volumétrico de 200ml, repetir la extracción con tres porciones de 20 ml cada una de solución 0.1M de HCl/MeOH; reunir los extractos combinados en el mismo matraz; mezclar y llevar al aforo con el mismo disolvente.

Procedimiento.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia (300 nm aproximadamente), utilizando, solución 0.1M de HCl/MeOH como blanco.

En el diagrama 1 se resume el procedimiento.

La cantidad de glibenclamida expresada en mg, en la porción tomada de tabletas se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Cantidad} = CD (A_m/A_{ref}) \quad \text{donde:}$$

C = Concentración en mg/ml de glibenclamida en la solución de referencia.

D = Factor de dilución de la muestra.

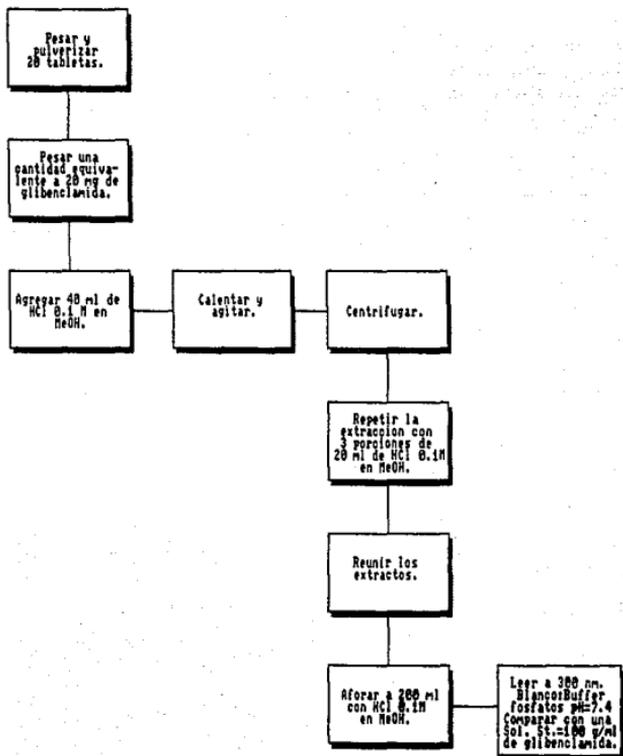
A_m y A_{ref} = Son las absorbancias obtenidas en las soluciones de la muestra y de la sustancia de referencia respectivamente.

3.2.6 Uniformidad de contenido(4).

Para tabletas que contienen 5 mg o menos de glibenclamida seguir el mismo procedimiento indicado en la sección 3.2.5

La cantidad de principio activo de cada una de las tabletas deberá encontrarse en un intervalo de 85.0-115.0% y la Desviación Estándar Relativa (DER) deberá ser menor o igual al 6.0%.

DIAGRAMA DE LA
VALORACIÓN DE GLIBENCLAMIDA.



3.3. ESTUDIO DE DISOLUCION.

3.3.1. Instrumentos:

- Disolutor Hanson-Research (Mod SR6)
- Espectrofotómetro Beckman UV/VIS (Mod. DU 68)
- Potenciómetro Conductronic pH 10
- Balanza Analítica Sartorius (Mod A 210p)

3.3.2. Reactivos:

- Glibenclamida estándar secundario pureza 100.1%.
- Hidróxido de sodio R:A: (Mallinckrodt)
- Fosfato de sodio monobásico monohidratado R:A: (Baker)
- Metanol R:A: (Baker)
- Agua destilada desgasificada.

3.3.3. Preparación del medio de disolución.

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.

Pesar 6.805g de fosfato monobásico de sodio anhidro, adicionar 1.564g de hidróxido de sodio, disolver y aforar a un litro con agua destilada, ajustar el pH con NaOH 1N o Acido fosfórico 0.1N.

3.3.4. Pruebas de validación del método analítico utilizadas para cuantificar la disolución de glibenclamida.

3.3.4.1. Linealidad del método analítico.

Para evaluar la linealidad del método analítico se prepararon 3 curvas patrón independientes con glibenclamida en el intervalo de 1.5-12 mg/ml (1.5, 3.0, 6.0, 9.0 y 12 mg/ml) y se leyeron a 227 nm.

3.3.4.2. Repetibilidad del método analítico.

Para determinar la repetibilidad se realizaron 6 curvas durante dos días diferentes siguiendo los lineamientos de concentración descritos en la sección 3.3.4.1.

3.3.5. Procedimiento del estudio de disolución.

Se adoptó el método enviado por el laboratorio alemán Deutscher Apotheker e.V.

A cada uno de los vasos se adicionaron 900 ml de solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 y se dejó equilibrar la temperatura a 37°C +/- 0.5°C, se sumergieron las paletas y se accionó el motor, regulando la velocidad de agitación a 75 rpm, se colocó en cada vaso la forma farmacéutica y se tomaron alícuotas filtradas de aproximadamente 4 ml a los siguientes tiempos 5, 15, 30, 60, 90 y 120 minutos.

Estas alícuotas se leyeron directamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 227 nm. Los resultados se extrapolaron en una curva patrón la cual fue preparada el mismo día.

Las condiciones de trabajo se muestran en la tabla III.

TABLA III.
METODO PROPUESTO PARA EL ESTUDIO DE DISOLUCIÓN DE
GLIBENCLAMIDA.

Medio de disolución	Volumen	Velocidad de agitación.	Método II	Temperatura.	Longitud de onda.	Q
Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4	900 ml	75 rpm	Paletas	37°C	227 nm	No especificada.

IV. Resultados.

4.1. Pruebas de control de calidad.

En la tabla IV se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control realizadas a los productos en estudio.

4.2. Estudio de disolución.

4.2.1. Validación del método analítico para la cuantificación de glibenclamida en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4.

Los resultados de la linealidad y de repetibilidad obtenidos durante los 2 días se presentan en la tabla V, en la cual se pueden observar los valores incluyendo la desviación estándar y el coeficiente de variación.

En la tabla VI se presentan los promedios de los resultados de linealidad y repetibilidad.

En la figura 1 se muestra la gráfica promedio de linealidad de los 2 días (6 determinaciones).

4.3. Perfil de disolución de los productos estudiados.

En la tabla VII se presentan los valores del porcentaje promedio disuelto en los diferentes tiempos de muestreo, al utilizar las condiciones indicadas en el inciso 3.3.5.

Las representaciones gráficas se encuentran en las figuras 2, 3, 4 y 5.

TABLA IV.
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD
EFFECTUADAS A LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.

CLAVE	VALORA- CION	UNIFORMI- DAD DE	TIEMPO DE	DUREZA	FRIABILIDAD	VARIACION
	%	CONTENIDO DER	DESINTE- GRACION. SEG	Kg	C.V. %	DE PESO. C.V. %
A	101.45	3.22	120	3.55*	0.62	2.05
B	100.67	1.87	98	2.75*	10.87*	0.94
C	102.14	3.54	160	3.30*	30.08*	1.95
D	101.22	1.80	132	2.55*	0.67	2.24
E	99.86	1.61	218	4.20	0.14	2.17
F	104.55	1.44	177	2.38*	0.18	1.26
G	103.29	3.53	144	3.10*	0.19	1.94
H	102.99	1.40	27	1.88*	0.15	2.06
I	103.43	2.05	38	1.13*	0.18	2.35
J	97.66	5.37	168	2.25*	0.51	3.38
K	99.63	5.60	756	2.15*	0.36	1.70
L	101.37	4.51	479	2.08*	0.53	1.71
M	87.86*	2.12	102	1.15*	0.62	1.35
N	100.36	1.63	91	1.35*	0.16	1.51
O	101.10	2.61	132	4.03	0.12	1.52
P	102.03	1.89	112	3.85*	0.14	0.99
R	96.04	3.83	136	3.43*	0.08	0.97
S	95.21	1.89	103	3.05*	0.18	1.30
T	103.20	1.63	**	5.20	0.30	**

ESPECIFICACIONES:

FEUM 5A. EDICION(7).

B.P.(4).

LACHMAN(15)

*** No cumple.**

**** No se realizó.**

TABLA V.
DATOS DE LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL METODO ANALITICO
PARA LA CUANTIFICACION DE GLIBENCLAMIDA.

μg/ml ABS	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	r	l	m
día 1	0.073	0.151	0.296	0.443	0.590	0.9999	-0.0014	0.049
	0.074	0.147	0.295	0.450	0.594	0.9998	-0.0014	0.049
	0.073	0.146	0.294	0.446	0.594	0.9999	-0.0026	0.049
\bar{X} σ C.V.	0.073	0.148	0.295	0.446	0.593	0.9999	0.0008	0.049
	0.001	0.002	0.001	0.000	0.002			
	0.787	1.788	0.339	0.787	0.390			
día 2	0.074	0.150	0.298	0.448	0.599	0.9999	-0.0007	0.049
	0.071	0.150	0.297	0.443	0.589	0.9998	0.0002	0.049
	0.073	0.149	0.295	0.438	0.584	0.9999	0.0021	0.048
\bar{X} σ C.V.	0.073	1.500	0.297	0.443	0.591	0.9999	0.0005	0.049
	0.002	0.006	0.002	0.005	0.007			
	2.102	0.386	0.515	1.129	1.293			

r=coeficiente de correlación.

l=intercepto.

m=pendiente.

TABLA VI.
VALORES PROMEDIO DE LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL METODO
ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE GLIBENCLAMIDA (n=6).

<div style="display: inline-block; transform: rotate(-45deg); font-size: small;"> µg/ml ABS </div>	1.5	3.0	6.0	9.0	12.0	r	l	m
\bar{X}	0.073	0.149	0.296	0.445	0.592	0.9999	-0.0001	0.049
σ	0.001	0.001	0.001	0.004	0.005			
C.V.	1.500	1.304	0.497	0.961	0.873			

r=coeficiente de correlación.
l=intercepto.
m=pendiente.

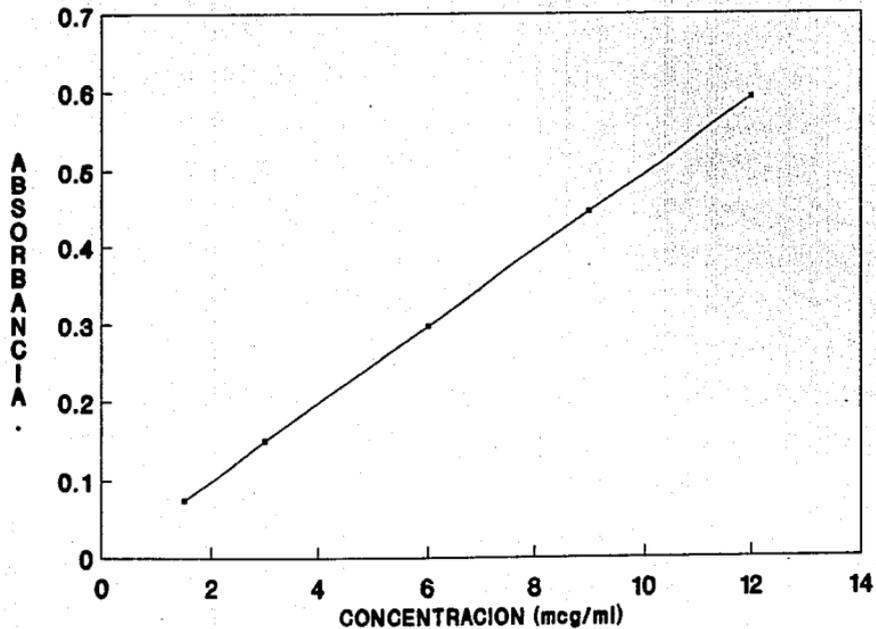


FIGURA No.1 Linealidad del método analítico.

TABLA VII
VALORES DE LOS PORCENTAJES PROMEDIO DISUELTOS EN LOS
DIFERENTES TIEMPOS DE MUESTREO, AL EFECTUAR
EL PERFIL DE DISOLUCION.

CLAVE	TIEMPO (mín)					
	5	15	30	60	90	120
A	33.71	48.71	62.43	74.94	80.48	85.26
B	46.17	49.31	59.27	71.85	79.85	84.85
C	59.48	75.91	86.88	96.51	101.65	104.15
D	42.23	49.91	58.30	69.77	77.45	81.29
E	31.21	51.66	70.20	81.73	89.95	97.63
F	27.47	47.61	57.57	68.77	75.21	78.78
G	31.34	49.13	60.02	71.66	73.11	78.13
H	39.39	53.76	66.73	78.13	83.79	86.64
I	42.51	58.02	67.82	81.03	86.19	88.19
J	28.33	35.80	43.32	55.51	60.77	63.89
K	42.80	53.41	61.36	72.27	78.28	82.64
L	19.52	26.64	33.51	43.30	50.27	53.81
M	26.97	34.60	40.54	49.05	54.58	60.41
N	22.13	31.96	34.65	42.54	50.70	55.38
O	31.25	45.75	55.37	68.72	78.57	83.33
P	29.94	37.87	45.55	61.83	69.75	72.24
R	28.08	45.86	61.63	75.29	82.83	87.06
S	35.86	55.62	66.18	77.20	83.77	87.11
T	76.00	83.50	85.00	**	**	**

**** La disolución se llevó acabo sólo hasta los 30 minutos.**

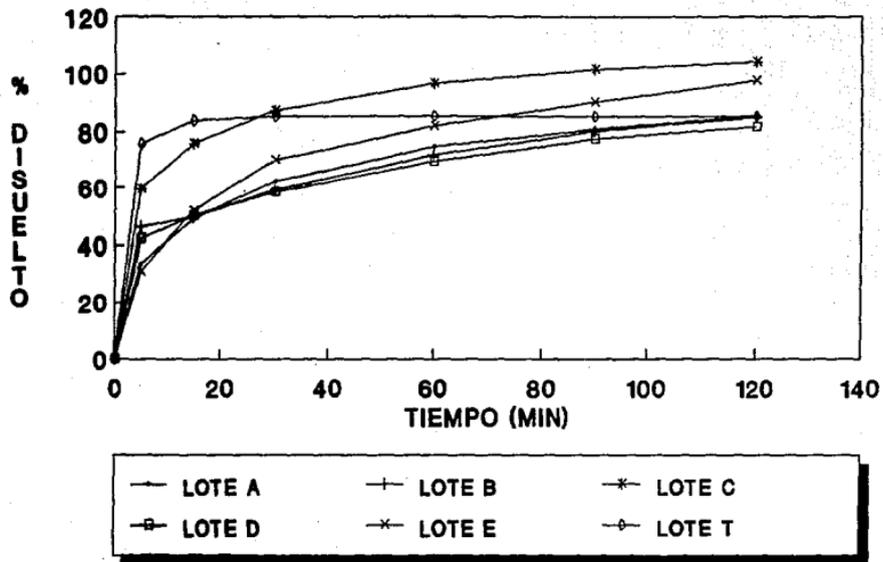


FIGURA No.2 PERFILES DE DISOLUCION DE
LOS LOTES DEL LABORATORIO 1 CON EL
PERFIL DEL PRODUCTO INNOVADOR.

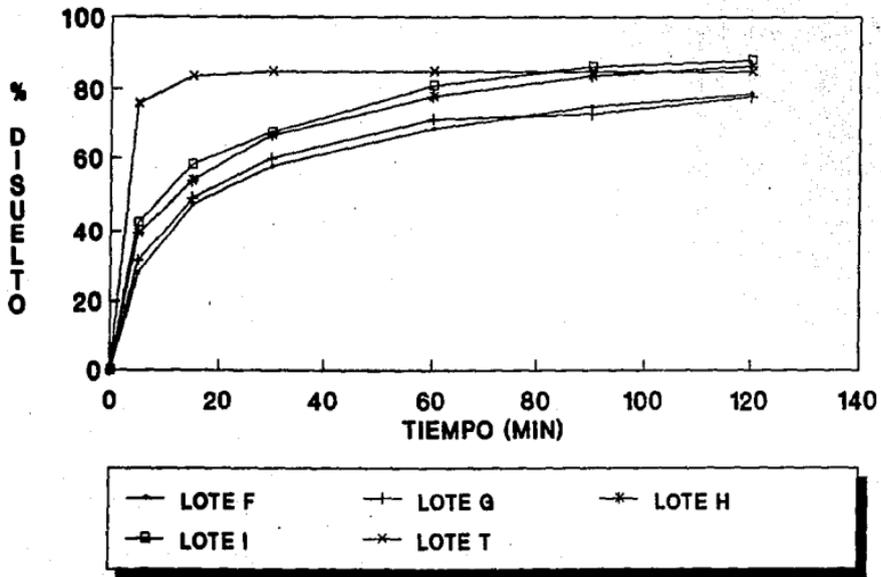


FIGURA No.3 PERFIL DE DISOLUCION DE
LOS LOTES DEL LABORATORIO 2 CON EL.
PERFIL DEL PRODUCTO INNOVADOR.

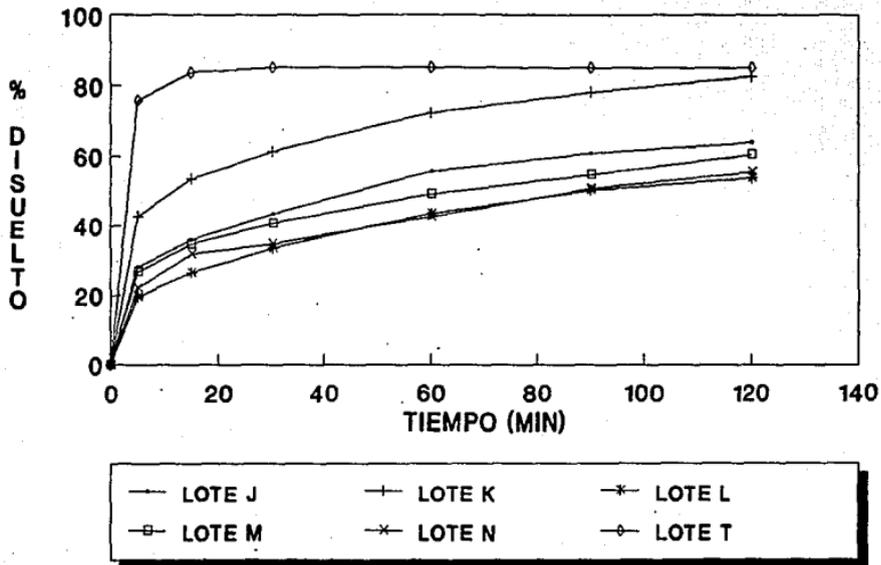


FIGURA No.4 PERFILES DE DISOLUCION DE
LOS LOTES DEL LABORATORIO No.3 CON EL
PERFIL DEL PRODUCTO INNOVADOR.

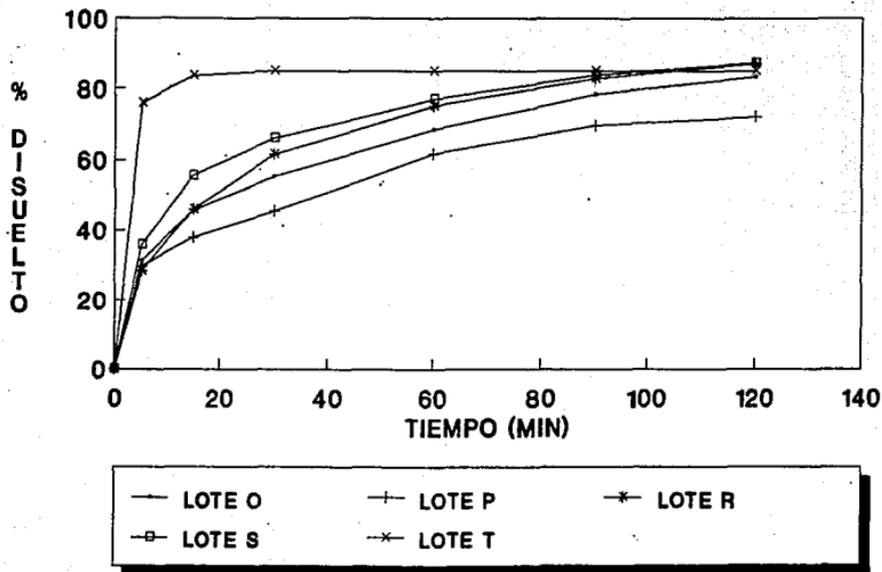


FIGURA NO.6 PERFILES DE DISOLUCION DE
LOS LOTES DEL LABORATORIO 4 CON EL PERFIL
DEL PRODUCTO INNOVADOR.

V.

ANALISIS DE RESULTADOS.

5.1. Control de calidad.

5.1.1. Dureza.

Aunque la prueba de dureza no es una prueba oficial, es conveniente efectuarla para tener una idea más completa acerca de las propiedades farmacotécnicas.

El intervalo propuesto es de 4 - 10 Kg⁽¹⁵⁾.

Como se observa en la tabla IV la mayoría de los lotes de tabletas están fuera del intervalo, con excepción de los lotes E, O y T (innovador) que sí pasan la prueba.

5.1.2. Friabilidad.

Por los resultados de friabilidad que se encuentran en la tabla IV, se puede deducir que los lotes B y C no cumplen con lo establecido⁽¹⁵⁾. La friabilidad que estos lotes presentan es de 10.87 y 30.08% respectivamente. Cabe mencionar que al efectuar la inspección visual de las tabletas, se encontró que varias se laminaron y fracturaron.

5.1.3. Tiempo de desintegración.

Por los resultados encontrados (tabla IV) se puede deducir que en los 18 lotes que se efectuó la prueba, se cumple con lo especificado en la FEUM (5a. Edición). En uno de los lotes, (lote T innovador), la determinación no se realizó, como se indica en la tabla.

5.1.4. Variación de peso.

En cuanto a los límites de variación de peso, todos los productos cumplen, ya que no presentan una variación mayor al 10.0% con respecto a su peso promedio⁽¹⁵⁾.

5.1.5. Valoración del principio activo.

La FEUM(5a. Edición) y la B.P.(1988)^(4,7) establecen que el contenido de glibenclamida para tabletas no deberá ser menor de 90.0% ni mayor al 110.0%.

En los resultados presentados (tabla IV) se observa que el lote M es el único lote que no cumple con las especificaciones, puesto que tiene un contenido de principio activo del 87.86%.

5.1.6. Uniformidad de contenido.

Esta prueba, al igual que la de valoración nos sirvió para asegurar que en caso de presentarse gran variación en la cantidad disuelta de principio activo, en cada tableta, se deba efectivamente al proceso de disolución y no a que exista una gran diferencia de contenido entre tabletas de un mismo lote.

Aplicando la técnica mencionada en la sección 3.2.6., se obtuvieron los resultados que se presentan en la tabla IV, observándose que todos los lotes se encuentran dentro de los límites especificados por la FEUM y la B.P.(1988)^(4,7) los cuales corresponden a un 85.0-115% y una desviación estándar relativa (DER) menor o igual al 6.0%.

5.2. Linealidad y repetibilidad del método analítico.

El método espectrofotométrico utilizado para cuantificar la glibenclamida en solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4, mostró linealidad en el intervalo de concentraciones de 1.5-12 mg/ml con un coeficiente de correlación de 0.9999 y un coeficiente de variación del 0.5-1.5%, lo cual demuestra que el método es repetible.

En base a las características de linealidad y repetibilidad, el método analítico se consideró adecuado para efectuar la prueba de disolución.

5.3. Perfil de disolución de los productos estudiados.

El perfil de disolución de los 18 lotes de los productos nacionales se determinó durante un período de dos horas con el fin de tener valores representativos de cada lote y contar con mayor información general sobre el comportamiento de disolución de la glibenclamida.

En las figuras 2, 3, 4, y 5 se representan los perfiles de disolución de los 19 lotes estudiados, observándose grandes diferencias.

La USPXXII⁽²³⁾, indica para las tabletas de tolbutamida, en la prueba de disolución, utilizar como medio de disolución; solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4, 75 rpm con el método II, y señala un valor de Q = 70% a los 30 minutos. Como se observa, las condiciones indicadas en este trabajo para disolución de glibenclamida, fueron similares; sin embargo, al no tener la referencia de Q se consideró que al trabajar con una solución amortiguadora, debería disolverse un 75% a los 30 minutos y un 80% a los 45 minutos.

Se encontró que los lotes C y T son los únicos que cumplen (86.88 y 85.00% respectivamente).

Al analizar los datos (tabla VII), se observa que los 18 lotes de productos nacionales no cumplieron con lo especificado por el Zentrallaboratorium, en lo que respecta a que ellos proponen que la cantidad disuelta a los 10 minutos, fuera 80.0% como mínimo.

Respecto al porcentaje de cantidad de glibenclamida disuelta a los 120 minutos, se observó lo siguiente:

- a) Los lotes "L" y "N", presentaron valores menores (53.81 y 55.38%).
- b) Trece lotes nacionales estudiados, presentaron valores entre el 60.41% y 88.19%.
- c) En los lotes "C" y "E", se encontraron porcentajes cercanos al 100.0% (104.15 y 97.63%).
- d) Respecto al producto innovador, como se observa en la tabla, solamente se efectuó la prueba hasta los 30 minutos, encontrándose 85.00% a este tiempo.

Cabe mencionar que se encontraron diferencias en los perfiles de disolución entre lotes de un mismo fabricante, lo cual puede deberse en gran parte al problema de micronización que presenta la glibenclamida, ya que Finholt⁽¹⁾, demostró que la micronización de polvos hidrofóbicos pueden llevar a la agregación o flotación cuando el polvo se dispersa en el medio de disolución,

pues se provoca la adsorción de aire en la superficie, lo cual inhibe la humectación.

Por otro lado Hassan⁽¹¹⁾ y col. estudiaron a la glibenclamida en estado cristalino, en el mismo medio de disolución, a una velocidad de 100 rpm y también encontraron grandes diferencias en sus perfiles de disolución sin llegar a obtener un 100% de disolución a los 60 minutos.

Con el fin de establecer si existían diferencias estadísticamente significativas en la cantidad disuelta de glibenclamida en los 18 productos nacionales estudiados se efectuó un análisis de varianza (ANADEVA), a los tiempos de 15 y 120 minutos.

Los resultados se presentan en la tabla VIII; como puede observarse en ella; los lotes A, B, C, D y E (que son procedentes de un mismo laboratorio), no presentan diferencias significativas a los 15 minutos.

Akimitsu^(2,3) y col. efectuaron estudios de disolución en tabletas de tolbutamida micronizada, utilizando como medio de disolución solución amortiguadora de fosfatos pH 6.5, llevando al cabo la disolución durante 60 minutos, a 100 rpm con el método II. En este estudio, se pudo establecer una relación entre el área superficial y la T₇₅ (tiempo al cual se disuelve el 75% del fármaco), además de que el proceso de absorción (*in vivo*) y la biodisponibilidad de la tolbutamida pudieron ser estimadas a partir de los perfiles de disolución (*in vitro*).

Ya que como estableció Wagner⁽²⁵⁾ en ausencia de una correlación *in vitro* (pruebas de disolución) e *in vivo* (biodisponibilidad), los laboratorios fabricantes de medicamentos deben establecer y controlar su reproducibilidad en el perfil de disolución del fármaco a partir de su forma farmacéutica sólida, como parámetro de apoyo a un efecto terapéutico equivalente seguro y reproducible.

5.4. Cinética de disolución.

Al determinar la cinética de disolución de los productos estudiados mostraron ser de 1er. orden, también se determinaron las constantes de velocidad y tiempo de vida media y los resultados se muestran en la tabla IX.

Asimismo se calculó el tiempo medio de disolución (TMD) para todos los lotes excepto para aquellos que presentaban una disolución menor al 75%.

El tiempo medio de disolución⁽²⁰⁾ se calculó utilizando la siguiente fórmula:

$$TMD = \frac{t(A_{dis})}{A_{dis_{\infty}}}$$

Donde:

t= tiempo de muestreo.

A dis_∞= % disuelto a tiempo infinito.

Al analizar los resultados tabla IX, podemos observar que el parámetro que mejor representa la cinética de disolución es la vida media, ya que al compararla con las gráficas, existe poca variación (entre 3 y 7 minutos).

Para calcular la eficiencia de disolución⁽⁵⁾ en este medio, se aplicó la siguiente fórmula:

$$EDC (\%) = \frac{S_t \cdot y \cdot dt}{Y \cdot 100t} \cdot 100$$

En donde:

$$EDC = \frac{ABC \text{ disolución}}{ABC \text{ rectángulo total}} \cdot 100$$

ABC rectángulo total=al por ciento disuelto multiplicado por el tiempo.

ABC disolución= al area bajo la curva del perfil de disolución.

Los resultados se presentan en la tabla X.

En los resultados de eficiencia de disolución presentados en la tabla X, se puede observar que están en un intervalo de 74.00-88.28%.

TABLA VIII.
ANALISIS DE VARIANZA DE UNA VIA PARA EL PORCIENTO DISUELTO DE
GLIBENCLAMIDA A LOS 15 Y 120 MINUTOS.

Productos	Grados de libertad	F Calculada para 15 min.	F Calculada para 120 min.	F Teorica. $p < 0.005$
A,B,C,D y E	4 25	2.4877	24.9749	2.7600
F,G,H e I	3 20	8.0150	132.3710	3.1000
J,K,L,M y N	4 25	76.5250	106.5488	2.7600
O,P,R y S	3 20	55.4691	40.8716	3.1000

TABLA IX.
CONSTANTES DE VELOCIDAD DE DISOLUCION, TIEMPO DE VIDA MEDIA
Y TIEMPO MEDIO DE DISOLUCION DE LOS PRODUCTOS DE
GLIBENCLAMIDA ESTUDIADOS.

LOTE	K dis (min ⁻¹)	T 1/2 (MIN)	TMD (MIN)
A	0.0410	16.90	30.82
B	0.0304	22.80	31.25
C	0.1114	6.22	21.25
D	0.0295	23.49	29.75
E	0.0617	11.05	34.54
F	0.0353	19.63	30.70
G	0.0342	20.26	27.92
H	0.0428	16.19	26.97
I	0.0447	15.50	25.36
J	0.0196	35.36	**
K	0.0317	21.86	28.20
L	0.0083	83.49	**
M	0.0085	81.53	**
N	0.0075	92.40	**
O	0.0358	19.36	35.05
P	0.0255	27.18	**
R	0.0461	15.03	39.15
S	0.0439	15.79	28.31

**No se realizó por presentar menos del 75% disuelto.

TABLA X.
DATOS DE EFICIENCIA DE DISOLUCION DE LOS DIFERENTES LOTES DE
GLIBENCLAMIDA.

PRODUCTOS	SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATOS pH 7.4
A	80.22
B	79.75
C	86.87
D	80.87
E	77.45
F	80.37
G	82.28
H	82.97
I	84.19
J	79.32
K	81.93
L	75.07
M	76.72
N	74.00
O	77.21
P	77.91
R	78.68
S	82.02
T	88.28

VII. CONCLUSIONES.

Se encontró que los 18 lotes estudiados conteniendo glibenclamida cumplieron con las pruebas de control de calidad especificadas en la farmacopea, excepto para el lote M que no cumple con la valoración(87.86%)

Con respecto a la prueba de dureza sólo los lotes E, O y T pasan la prueba (4.20, 4.03 y 5.20Kg respectivamente) y en cuanto a la de friabilidad los lotes B y C no cumplen(10.87 y 30.08%).

Se encontró que la prueba de desintegración no está relacionada con la prueba de disolución, puesto que los lotes estudiados cumplen con la prueba de desintegración, más no así con los límites de disolución propuestos.

El método analítico utilizado para la prueba de disolución fue lineal y repetible en el intervalo de concentraciones estudiadas, por lo que se consideró adecuado para realizar los estudios de disolución.

La cinética de disolución en todos los casos fue de primer orden.

En la prueba de disolución solo los lotes C y T cumplen (86.88 y 85.00% a los 30 minutos), los demás no pasan las especificaciones propuestas.

Se encontraron variaciones en el perfil de disolución de tableta a tableta de un mismo lote de fabricación, lo cual fue más evidente de lote a lote. Este hecho, puede atribuirse a la formulación y/o al proceso de elaboración.

El análisis de varianza de una vía permitió establecer que sí existían diferencias estadísticamente significativas entre los perfiles de disolución de los productos estudiados.

Mediante este estudio, pudimos observar que la prueba de disolución es una herramienta mucho más útil cuando se utiliza como parte de un programa completo de desarrollo de un medicamento, que cuando es utilizada únicamente en la evaluación final de un producto farmacéutico. Se recomendaría realizar un estudio de biodisponibilidad, ya que la determinación de correlaciones cuantitativas *in vitro-in vivo* son necesarias para verificar la validez del ensayo de disolución empleado para fines de control.

VII.

BIBLIOGRAFIA.

1. Abdou, Hamed M., Ph.D. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence. Mack Printing Publishing Company, Easton Pennsylvania 1989, págs. 58-66, 455-466.
2. Akimitsu, Sano; Takeo Kurik, Yoshiaki Kawashima, Hirofumi Takeuchi, Tomoaki Hino and Toshiyuki Niwa, Particle Desig of Tolbutamida by the Spherical Crystallization Technique. V. Improvement of Dissolution and Bioavailability of Direct Compressed Tablets Prepared using Tolbutamide agglomerated Crystals. Chemical Pharmaceutical Bulletin, Vol. 40, 1992, págs.3030-3035.
3. Akimitsu, Sano; Takeo Kurik, Yoshiaki Kawashima, Hirofumi Takeuchi, Tomoaki Hino and Toshiyuki Niwa, Particle Desig of Tolbutamida by the Spherical Crystallization Technique III. Micromeritic Properties and dissolution Rate of Tolbutamide Spherical Agglomerates Prepared by the Quasi-Emulsion Solvent Diffusion Method and the Solvent Change Method. Chemical Pharmaceutical Bulletin, Vol.38, No.3, 1990, págs. 733-739.
4. British Pharmacopeia. Impreso en United Kindom Vol. I y Vol. II, 1988, págs. 210 y 949.
5. Cid Cárcamo, Edison. Cinética de disolución de medicamentos. Secretaría General de la OEA; Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico, Washinton, D.C., 1981, págs. 52-53.
6. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 37a. Edición, México, Ediciones PLM, 1989, págs. 277-278, 377-378.

7. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Ejemplar 468., Quinta Edición, 1988, págs. 1237-1238.
8. Feldman, Jerome M., M.D. Glyburide: A Second-generation Sulfonylurea Hypoglycemic Agent. Volume 5, Number 2, March-April 1985, págs. 43-62.
9. Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products. Joint report of Section for control Laboratories and Section of industrial Pharmacists of the F.I.P, págs. 90-105.
10. Hanson W. Handbook of Dissolution Testing; Aster Publishing Corporation, 1990.
11. Hassan, Mohammad A., Naji M. Najib and Mohammad S. Suleiman. Characterization of glibenclamide glassy state. International Journal of Pharmaceutics, Vol. 67, 1991, págs.131-137.
12. Hardwidge, E.A.; A. C. Sarapu, and W. C. Laughlin; Comparison of Operational Characteristics of Different Dissolution Testing Systems, Journal of Pharmaceutical Sciences Vol. 67, No. 12, December 1978, págs. 1732-1735.
13. Jordan L. Cohen, Bárbara B. Hubbert, Lewis J. Leeson; The Development of USP dissolution and Drug Release Standards. Pharmaceutical Research, Volumen 7, No. 10, 1990, págs. 983-987.
14. Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, Vol. X, 1981, págs. 338-350.
15. Leon Lachman, Ph.D., Herbert A. Lieberman, Ph.D., Joseph L. Kaning, Ph.D. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. Third Edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1986, págs. 296-302.
16. Marqués de Cantú, M.A. María José; Probabilidad y Estadística para Ciencias Químico Biológicas, 1ra. Edición, 1988, UNAM, México, pág. 345.

17. Remington; Anderson, Bendush, Chase, Gennard, Gibson, Martin, Granberg; Remington Pharmaceutical Science. Mack Publishing Co. Fifteenth Edition, 1975. págs. 2178-2188.
18. Smeets, O.S., Van De Vaart, F.J., Van De Langerijt, A.E. and Efferink, F., Comparative study on the pharmaceutical quality of glibenclamide containing tablets. Pharmaceutical Weekbl, Vol. 127, 1992, págs. 545-549.
19. Suleiman M.S. and N.M. Najib, Isolation and physicochemical characterization of solid forms of glibenclamide. International Journal of Pharmaceutics, Vol. 50, 1989, págs. 103-109.
20. Suzanne Loebl; George Spratto, Ph.D., Estelle Heckheimer, R.N., B.S., M.A.; Manual de Farmacología. Ediciones Orientación S.A. de C.V., Editorial Limusa, México, 1990. Capítulo 7, Secc. 1 págs. 572-574.
21. The Extra Pharmacopoeia; Martindale., London, Ed. The Pharmaceutical Press, 29 th. Edition, 1989, págs. 387-389.
22. The Pharmaceutical Codex 11 th. Edition. Ed. The Pharmaceutical Press London, 1979, págs. 391.
23. The United States Pharmacopeia. USP XXII. 22 th. Revision., Washington, D.C. USA: United States Pharmacopeial Convention, INC., 1990, págs. 1578-1579.
24. The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Pharmacopeial Forum in process de Revision, July-Aug. 1991, págs. 2222-2226.
25. Wagner, J.G.; Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics 1ra. Edition, Drug Intelligence Publications; Hamilton Illinois, 1971, Caps. XV-XIX, págs. 98-124.
26. Yuseku Taginara, Kiyushi Yamaoka, Teremichi Nakawa and Toyozo Ono. New method for the evaluation of in vitro dissolution time and desintegration time, Chemical Pharmaceutical Bulletin, Vol. 30, 1982, págs. 1088-1089.