

110
2ij



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE QUIMICA

**ESTUDIO DE LA INFLUENCIA DE LOS FACTORES
QUE AFECTAN EL METODO DE DISOLUCION DE
GLIBENCLAMIDA**

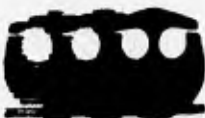
T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE:

QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA

P R E S E N T A ,

TOVAR REYES ROSALINDA



MEXICO, D. F.

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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.

JURADO ASIGNADO SEGUN EL TEMA

PRESIDENTE ING. JOAQUIN PEREZ RUELAS

VOCAL M.C. INES FUENTES NORIEGA

SECRETARIO: Q.F.B. ROSA LORENIA MORA TOVAR CHAVEZ

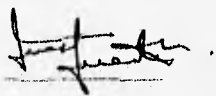
1er SUPLENTE: PROF. MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMO

2do SUPLENTE: PROF. HONORIA FUENTES SIXTOS

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA:

**LABORATORIO DE BIOFARMACIA DEL DEPARTAMENTO DE
FARMACIA DE LA DIVISION DE ESTUDIOS DE
POSGRADO FACULTAD DE QUIMICA. U.N.A.M.**

ASESOR DEL TEMA: M.en C. INES FUENTES NORIEGA.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Ines Fuentes', written over a horizontal line.

SUSLENTE: TOVAR REYES ROSALINDA.



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Tovar Reyes', written over a horizontal line.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por haberme dado
la oportunidad de vivir,
por haberme ayudado a lograr
una meta más en mi vida.
Por enseñarme a caer
y poderme levantarme.

A mis padres:

Con mi infinita gratitud,
por su cariño, sacrificios y apoyo,
que me alentaron a seguir adelante
y a quienes dedico todos mis logros.

A mi hermana:

Por su cariño, comprensión y apoyo,
por estar conmigo en los momentos
buenos y malos.....

A la M. en C. Inés Fuentes Noriega:

Con agradecimiento y cariño por la
confianza depositado en mí, por su
apoyo, para la realización de este
trabajo.

Ing. Joaquín Pérez Ruelas

Q.F.B. Rosa Lorenia Mora Tovar:

Por sus consejos y aportaciones brindadas
por este trabajo y en el futuro para mi
vida profesional.

INDICE GENERAL.

CAPITULO		PAGINA
	OBJETIVO	1
I	INTRODUCCION	2
II	GENERALIDADES	3
	Factores que influyen en la velocidad de disolución	3
	Factores que dependen del medio de disolución	4
	Factores que dependen del sólido a disolver	6
	Monografía de la glibenclamida	9
III	PARTE EXPERIMENTAL	13
	Selección de medicamentos	13
	Pruebas de control de calidad	13
	Dureza	13
	Friabilidad	13
	Tiempo de desintegración	14
	Variación de peso	14
	Valoración del P.A.	14
	Uniformidad de contenido	16
	Estudio de disolución	18
	Diseño experimental	20
IV	RESULTADOS	21
V	ANALISIS DE RESULTADOS	40
	APENDICE I	44
VI	CONCLUSIONES	45
VII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	46

INDICE DE TABLAS

TABLA		PAGINA
I	Resultados de la prueba de control de calidad de los productos en estudio.	22
II	Datos de linealidad y repetibilidad del sistema analítico para la cuantificación de la glibenclamida.	23
III	Valores promedio de linealidad del método analítico para la cuantificación de glibenclamida.	24
IV	Resultados del porcentaje disuelto en de los perfiles de disolución de glibenclamida, en solución amortiguadora de fosfato de sodio a pH 7.4, métodos I y II, en lote A.	25
V	Resultados de porcentaje disuelto en los perfiles de disolución de glibenclamida, en solución amortiguadora de fosfato de sodio a diferentes pH, 50 rpm, métodos I y II en lote A.	25
VI	Resultados del Perfil de disolución de glibenclamida en solución amortiguadora de fosfato de sodio, 100 rpm métodos I y II, diferentes pH, en lote A.	26
VII	Resultados de la Influencia de la fuerza iónica en el perfil de disolución de glibenclamida a 75 rpm por el método II, diferentes pH, en Lote B.	26
VIII	Resultados de la Influencia de la fuerza iónica en el perfil de disolución de glibenclamida, 100 rpm, por el método II, pH 7.4, en lote B.	27
IX	Resultados de la Influencia de la fuerza iónica en el perfil de disolución de glibenclamida, 75 rpm, método II, diferentes pH en Lote C.	27
X	Resultados de la Influencia de la fuerza iónica en los perfiles de disolución de glibenclamida, 75 rpm, método II, diferentes pH, en Lote D.	28
XI	Resultados de tiempo de vida media y tiempo medio de disolución de los productos en estudio.	29
XII	Resultados de análisis de varianza para los perfiles de disolución.	31

INDICE DE FIGURAS

FIGURA		PAGINA
	Diagrama sol. muestra problema en valoración de glibenclamida	17
1	Linealidad del sistema	32
2	Disolución de glibenclamida en solución amortiguadora de fosfato de sodio pH 7.4 métodos I y II, en Lote A.	33
3	Disolución de glibenclamida en solución - amortiguadora de fosfato de sodio, 50 rpm, métodos I y II, diferentes pH, en Lote A.	34
4	Disolución de glibenclamida en solución - amortiguadora de fosfato de sodio pH 7 y 8, métodos I y II, 100 rpm, en Lote A.	35
5	Influencia de la fuerza iónica en la disolución - de glibenclamida a 75 rpm, método II, en lote B	36
6	Influencia de la fuerza iónica en la disolución de glibenclamida a 100 rpm, por el método II a - pH 7.4, en Lote B.	37
7	Influencia de la fuerza iónica en el perfil de disolución de glibenclamida a 75 rpm por el método II, en Lote C.	38
8	Influencia de la fuerza iónica en la disolución de glibenclamida a 75 rpm, método II, en - Lote D.	39

OBJETIVO

ESTUDIAR EL METODO DE DISOLUCION DE TABLETAS DE
GLIBENCLAMIDA PARA DETERMINAR COMO INFLUYEN
LOS FACTORES DE pH, FUERZA IONICA, VELOCIDAD DE
AGITACION, METODO DE CANASTILLA Y METODO DE
PALETAS EN ESTA PRUEBA.

INTRODUCCION

La glibenclamida hasta el año de 1994, no tenía especificado un método de disolución en la USP XXII, BP, y FEUM.

Basándonos en un trabajo anterior, sobre el estudio comparativo entre los perfiles de disolución de los productos nacionales y el producto innovador conteniendo glibenclamida, realizado como tesis, por Rosal Hurtado Guadalupe F, en donde esta indicada una prueba de disolución tomada del laboratorio Zentrallaboratorium Deutscher Apotheker E.V. que consistía en utilizar el método de paletas, con solución amortiguadora de fosfato de sodio, a pH 7.4 a 75 r.p.m, se consideró importante evaluar este método, ya que se presentaba mucha variabilidad entre los productos; los parámetros que se consideraron importantes a evaluar fueron: Fuerza iónica (presencia de iones Na^+ y presencia de iones K^+), velocidad de agitación (50,75,100 r.p.m), diferentes pH y cambio de método de paletas por el método de canastilla.

GENERALIDADES

En los últimos años, la cinética de disolución de sustancias sólidas ha suscitado gran atención, especialmente por su aplicación al estudio de productos medicamentosos, relacionando este proceso con la biodisponibilidad de fármacos en el organismo animal y sobre todo en el ser humano.

La prueba de disolución se basa en la determinación del principio activo que se encuentra en solución, después de un determinado tiempo de agitación de la forma farmacéutica en un medio de disolución adecuado.⁽¹⁰⁾ La disolución es el proceso por el cual un soluto sólido, de relativamente poca solubilidad entra en solución.

A pesar del éxito de varios estudios de correlación in vitro/in vivo, la disolución no es capaz de predecir la eficacia terapéutica, más bien, es un arma cualitativa que puede proveer información de utilidad sobre la disponibilidad biológica de un fármaco, al igual que la consistencia entre un lote y otro.⁽¹⁰⁾

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION:

La disolución de sólidos depende de factores fisicoquímicos que aportan ya sea cambios en las características del soluto, esencialmente en su solubilidad, o bien modificaciones en el medio donde se efectúa la disolución, en particular en el espesor de la capa a través de la cual se realiza el intercambio de materia entre las partículas a disolver, el disolvente y la composición de este último.

Los factores que determinan la velocidad de disolución pueden dividirse para su estudio en:

I.- Factores que dependen del medio de disolución:

- a) intensidad de agitación.
- b) temperatura.
- c) composición del medio:
 - Influencia de la acidez.
 - Viscosidad.
 - Presencia de adsorbentes.
 - Tensión superficial.
 - Sales u otros compuestos.

1-Factores que dependen del medio de disolución:

a) Intensidad de agitación:

De acuerdo con la teoría de Nernst y Brunner (10), el espesor de la capa líquida que rodea a las partículas es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Como lo expresa esta teoría, la disolución de un sólido está controlada por la difusión de moléculas disueltas que va soltando la superficie sólida, por lo tanto, el espesor de la capa de difusión es un factor importante en el proceso de la disolución, y es necesario agitar fuertemente el líquido a fin de acelerar la difusión, por otra parte, como lo han demostrado Levy y colaboradores,(10) el tipo de flujo o velocidad de agitación modifica el tipo de cinética.

b) Influencia de la temperatura:

La temperatura influye profundamente en la solubilidad de los sólidos y por consiguiente, en su velocidad de disolución; a mayor temperatura mayor disolución.

c) Influencia de la composición del medio de disolución:

Todos los factores que influyen en la cinética de disolución de sustancias sólidas en un líquido, tales como pH, la presencia de viscosantes, adsorbentes, tensoactivos, sales, etc. ejercen una influencia decisiva en los procesos de disolución.

c.1) Influencia de la viscosidad:(10)

Si se considera que el coeficiente de difusión es inversamente proporcional a la viscosidad del medio, resulta evidente que ésta puede afectar en forma negativa a la velocidad de disolución de un sólido en un medio acuoso. Por otra parte, la movilidad de las partículas disueltas a través de la capa de difusión y la viscosidad queda especificada en la ecuación de Stokes Einstein.

$$D = \frac{RT}{6\pi rN}$$

En donde R es la constante de los gases. T la temperatura absoluta, n la viscosidad del medio, r el radio de las partículas y N número de Avogadro.

c.2) Influencia de los adsorbentes:⁽¹⁰⁾

En general, en el proceso de disolución, la concentración de soluto en la solución aumenta y el gradiente de concentración disminuye, y como una consecuencia de esto último, la velocidad de disolución también disminuye. En cambio, si la solución contiene un agente adsorbente, las moléculas del soluto se fijan sobre la superficie activa del adsorbente y de este modo el gradiente de concentración tiende a permanecer constante, lo que también sucede, al menos teóricamente, con la velocidad de disolución.

c.3) Influencia de la tensión superficial:⁽¹⁰⁾

La acción de los agentes tensoactivos, es decir, sustancias que agregadas a una solución provocan una disminución de su tensión superficial, ha sido objeto de numerosos estudios tendientes a puntualizar su efecto sobre la velocidad de disolución de medicamentos.

Los agentes tensoactivos pueden mejorar la humectación de las partículas, es decir, actúan favoreciendo el contacto entre éstas y el disolvente, en consecuencia la superficie está libre para el ataque por el líquido disolvente.

Los agentes tensoactivos también pueden influir sobre los fenómenos de difusión asociados a los procesos de disolución.

c.4) Influencia de la presencia de sales u otros compuestos:

El producto de solubilidad permite calcular la solubilidad de otra sal cuando se modifica el pH o cuando se agrega un electrolito extraño al disolvente.

En este caso, la adición de una sal que posea un ión común tiene por efecto reducir la solubilidad de un electrolito, a menos que el ión común forme un complejo de mayor solubilidad. En contraste, la sal que no posee ningún ión común con el electrolito débilmente soluble, aumenta la solubilidad, pues ella reduce el coeficiente de actividad.

Si el compuesto es un electrolito AB en solución acuosa. éste se disocia en iones y la constante de ionización puede expresarse por:

$$K = \frac{[A^+][B^-]}{[AB]}$$

Si el electrolito AB es un compuesto poco soluble y se encuentra en exceso, puede admitirse que [AB] es constante a una temperatura dada y por lo tanto:

$$[A^+][B^-] = K[AB] = K_{sp}$$

Donde K_{sp} representa la constante del producto de solubilidad de la sal AB, que está relacionada con la solubilidad molar, S, por la expresión $S = \sqrt{K_{sp}}$

Del concepto de productos de solubilidad se pueden obtener conclusiones muy útiles. Si por ejemplo se desea evitar la precipitación de una sal débilmente soluble en agua, puede agregarse una sustancia que desequilibre y reduzca la concentración de uno solo de los iones; la mayor parte de la sal pasa, entonces, del estado no disuelto al estado de solución, hasta que el producto de solubilidad haya alcanzado su valor y el equilibrio se restablezca. (10)

2.-FACTORES QUE DEPENDEN DEL SOLIDO A DISOLVER.

a) La solubilidad:

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de la solución de un fármaco en equilibrio con el soluto. Según la ecuación de Noyes y Whitney (10), la solubilidad de una sustancia representa el factor más importante en la velocidad de disolución.

$$\frac{dm}{dt} > KS (C_s - C)$$

Donde dm/dt representa la velocidad de disolución del sólido en el líquido. K constante de velocidad de disolución. S superficie del sólido. C la concentración de éste en la solución a un tiempo t . y C_s solubilidad del sólido en el disolvente.

Si $C_s > C$, la ecuación adopta la forma:

$$\frac{dm}{dt} = KSC_s$$

Si la superficie del sólido permanece constante durante todo el proceso, la velocidad de disolución es directamente proporcional a la solubilidad. (10).

b) Naturaleza química del sólido:

Si se considera como disolvente solamente el agua, ésta constituye un excelente medio en el cual los electrolitos se disocian fácilmente en iones. Respecto a aquellas sustancias que contienen a la vez una parte no polar y otro polar, su solubilidad en agua depende de la reacción entre cada uno de estos grupos. De este modo, en una cadena hidrocarbonada, la presencia de grupos polares ($\text{OH}, \text{COOH}, \text{CO}, \text{CONH}_2$), capaces de formar uniones Hidrógeno, permite explicar la solubilidad de las sustancias en agua, siempre que el número de estos grupos sea prioritarios en la molécula. La solubilidad decrece a medida que estos grupos polares, en relación con los no polares, disminuyen en las moléculas (10).

c) Polimorfismo:

La propiedad de algunas sustancias sólidas de cristalizar en más de una estructura cristalina se conoce con el nombre de polimorfismo. Esta particularidad puede presentarse cuando las condiciones de preparación sufren alteraciones. Así, es posible obtener formas polimorfas por cambio de disolventes. variaciones en las temperaturas de cristalización etc. (10).

d) Impurezas:

Las trazas de impurezas, no detectadas por los métodos químicos ordinarios, que suelen ser aceptados por las farmacopeas, pueden inhibir la disolución.

Este hecho reviste importancia debido a que son numerosos los productos medicamentosos a los cuales se agregan colorantes; en consecuencia podrían plantearse problemas de biodisponibilidad en el empleo de estos productos.

Interesa señalar que los colorantes catiónicos, a bajas concentraciones, ejercen un efecto inhibitorio más marcado que los aniónicos, lo que sugiere que la fuerza de adsorción en la superficie del cristal es más intensa (10).

e) Tamaño de partícula: (10)

Es un hecho bien establecido que el aumento del área superficial de las partículas que intervienen en el proceso de disolución, determina un incremento proporcional en la velocidad de éste, como queda expresado en la ecuación de Noyes y Whitney (10).

f) Porosidad: (10)

La influencia de la superficie creada por los poros en una masa cristalina ha sido estudiada siguiendo la velocidad de disolución de comprimidos de ácido benzoico en agua destilada, a la que se ha agregado un detergente, y de comprimidos a los cuales se les ha extraído el aire de los poros mediante la aplicación de vacío (10). Así, se ha podido demostrar, que la velocidad de disolución de los comprimidos de los cuales se ha eliminado el aire de los poros es más elevada que en aquellos no sometidos a este tratamiento, debido a su mejor contacto del líquido con la superficie porosa.

d) Impurezas:

Las trazas de impurezas, no detectadas por los métodos químicos ordinarios, que suelen ser aceptados por las farmacopeas, pueden inhibir la disolución.

Este hecho reviste importancia debido a que son numerosos los productos medicamentosos a los cuales se agregan colorantes; en consecuencia podrían plantearse problemas de biodisponibilidad en el empleo de estos productos.

Interesa señalar que los colorantes catiónicos, a bajas concentraciones, ejercen un efecto inhibitorio más marcado que los aniónicos, lo que sugiere que la fuerza de adsorción en la superficie del cristal es más intensa (10).

e) Tamaño de partícula: (10)

Es un hecho bien establecido que el aumento del área superficial de las partículas que intervienen en el proceso de disolución, determina un incremento proporcional en la velocidad de éste, como queda expresado en la ecuación de Noyes y Whitney (10).

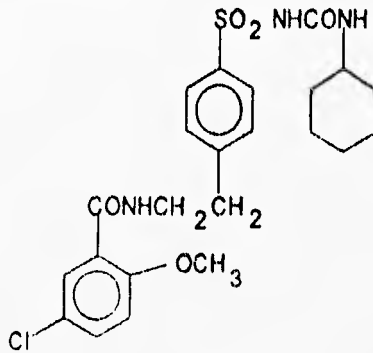
f) Porosidad: (10)

La influencia de la superficie creada por los poros en una masa cristalina ha sido estudiada siguiendo la velocidad de disolución de comprimidos de ácido benzoico en agua destilada, a la que se ha agregado un detergente, y de comprimidos a los cuales se les ha extraído el aire de los poros mediante la aplicación de vacío (10). Así, se ha podido demostrar, que la velocidad de disolución de los comprimidos de los cuales se ha eliminado el aire de los poros es más elevada que en aquellos no sometidos a este tratamiento, debido a su mejor contacto del líquido con la superficie porosa.

MONOGRAFIA DE LA GLIBENCLAMIDA.

Nombre, Fórmula y Peso Molecular (4, 7)

1-(4-(2-(5-cloro-2-metoxibenzamido)etil)bencensulfonil)-3-ciclohexilurea,



C₂₃ H₂₈ Cl N₃ O₅ S

Masa Molecular = 494.0

Sinónimos: (4)

Glibencilamida; Gliburide; HB419; u 26,452.

Nombres propios: (7 y 4)

Daonil, Euglucon; Glucoven; (4, 7)

Descripción:

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

Intervalo de Fusión: (11)

Entre 167 °C – 175°C.

Solubilidad:

La glibenclamida es insoluble en agua y éter, (4,7) soluble en 330 partes de alcohol, 12-24 mg/ml en cloroformo, 250-500 mg/ml en piridina y en 250 partes de metanol (15).

Forma sales solubles en agua al combinarse con hidróxidos alcalinos. La solubilidad a 25 ° C de glibenclamida es de 18.8 mg/ml en solución amortiguadora de boratos 0.066M, pH 9.53 (15).

pKa:

La glibenclamida es un ácido débil. Se demostró que tiene la misma constante de disociación (9,11) que la tolbutamida ($pK_a = 5.3 \pm 0.1$), puesto que ambos compuestos muestran la misma disociación (11) en mezcla de disolventes tales como metanol y agua. La determinación directa de este pKa en agua es imposible, debido a su baja solubilidad.

Categoría terapéutica:

Hipoglucemiante oral.

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

La glibenclamida es más potente: (13), 5 mg de glibenclamida equivalen a 1000 mg de tolbutamida, a 500 mg de acetohexamida, a 250 mg de cloropropamida y a 250 mg de toloazamida.

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 (4,12).

Concentración en sangre: Después de una dosis oral de 5 mg la concentración en suero es de 0.04mg/ml alcanzada en 2 a 4 horas en una tableta normal y en 30 a 60 minutos, en una micronizada, por lo que se demostró que la biodisponibilidad de la glibenclamida depende del tamaño de partícula. (4,12).

Vida media: La vida media en plasma es de 3 a 7 horas. (12)

Distribución: Se distribuye ampliamente en el organismo, uniéndose a proteínas plasmáticas aproximadamente en un 99.0%.

Volumen de distribución: El volumen aparente de distribución debido a su naturaleza lipofílica es de 10 a 11 litros. (4).

Reacciones metabólicas: El metabolismo se lleva a cabo en el hígado, mediante una hidroxilación del anillo ciclohexil en las posiciones 3 y 4, produciendo los metabolitos 4-transhidroxi y el 3-cis-hidroxi (15).

Estos compuestos tienen únicamente un 0.25% y 2.50% de la potencia hipoglucémica de la glibenclamida respectivamente.

Excreción: El 95% de la dosis se excreta en orina y en heces de 5 días. Cerca del 54% se excreta inalterada.(4)

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. (12)

Contraindicaciones: (12) Traumatismo severo, fiebre, infecciones, embarazo, diabetes complicada con accesos recurrentes de cetoacidosis o en diabetes juvenil, trastornos endócrinos, 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:(12) Trastornos gastrointestinales relacionados con la dosis, 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, 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:(6) Dosis diaria 2.5 mg a 15 ó 20 mg. Dosis máxima en una sola toma: 2 tabletas de 5 mg. Las tabletas se ingieren después de la comida.

III *PARTE EXPERIMENTAL*

3.1. Selección de Medicamentos:

Se utilizaron cuatro lotes de tabletas de Glibenclamida, dos lotes fueron obtenidos del sector salud y dos de venta al público, a los que se les analizó el perfil de disolución en diferentes condiciones, para evaluar la influencia de variaciones en:

- Velocidad de agitación. (r.p.m)
- acidez (pH).
- Sales u otros compuestos (Fuerza iónica)
- Aplicación del método I(canastilla) con respecto al método II (paletas).

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) Desintegración.
- 4) Variación de peso.
- 5) Valoración del principio activo.
- 6) Uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido.

3.2.1. Dureza:

Equipo: Durómetro marca Erweka

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

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

3.2.2. Friabilidad:

Equipo: Friabilizador marca Elecsa MOD DSE-30

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

La prueba se realizó en 10 unidades de dosificación.

Cuyo límite debe ser $\leq 1\%$ a 3min. a 100 R.P.M.

3.2.3. Tiempo de desintegración :

Equipo : Desintegrador marca Elecsa MOD DES -30.

Es el tiempo necesario para que las tabletas se desintegren y que quede sobre la malla del aparato de prueba cuando mucho , un residuo en masa suave sin núcleo palpable duro . (9).

Se utilizó un dispositivo con 6 tubos de vidrio y disco de plástico , agua destilada como medio a $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$.

El tiempo de desintegración debe ser menor de 15 min. (9).

3.2.3. Variación de Peso :

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

Equipo : Balanza analítica marca Sartorius MOD A 210p.

Esta prueba no requiere efectuarse , ya que procede realizarse la uniformidad de dosis por el método de uniformidad de contenido , solo se realizó para obtener mayor información de los lotes en estudio .

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

3.2.4. Valoración del principio activo :

Equipo :

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

Reactivos y Soluciones :

- Glibenclamida : Sustancia de referencia interna de trabajo , 99.4% pureza .
- Solución de HCl/MeOH 0.1 M.

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 ug/ml.

Preparación de la solución de la muestra:

Determinar el peso promedio de las tabletas y pulverizar finamente no menos de 20, Transferir una cantidad de polvo equivalente a 20 mg de glibenclamida, a un vaso de precipitados, agregar 40 ml, de solución 0.1M de HCl/MeOH, calentar ligeramente, agitar durante 3 min, proceder a centrifugar y separar el líquido sobrenadante transfiriéndolo a un matraz volumétrico de 200 ml, repetir la extracción con tres porciones de 20 ml cada una de la solución 0.1M de HCl /MeOH, llevar al volumen con el mismo disolvente y mezclar el contenido del matraz.

Procedimiento.

Determinar las absorbancias de la solución de referencia y de la solución de la muestra, en un espectrofotómetro adecuado a 227 nm, utilizando como blanco solución 0.1M de HCl/MeOH.

Cálculos.

La cantidad de glibenclamida expresada en mg, por peso promedio de las tabletas se calcula mediante la fórmula:

$$\text{Cantidad} = \frac{(C)(F.D)(A_m/A_{ref})(P.M)}{M} \text{ donde:}$$

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

F.D= Factor de disolución 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.

P.M=Peso promedio de las tabletas.

M=Peso de la muestra.

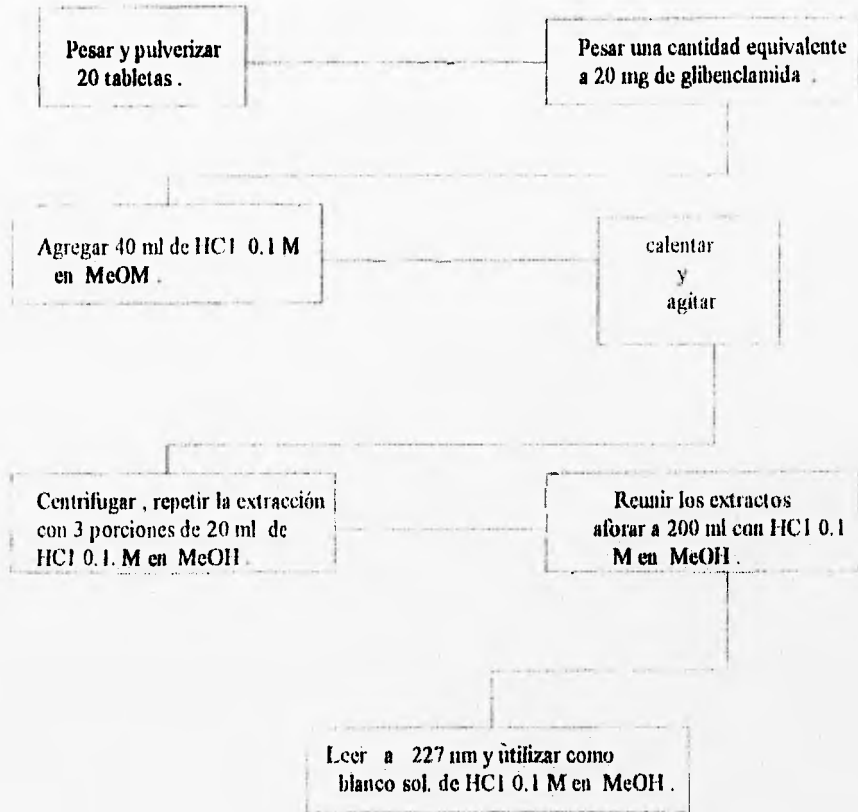
3.2.5. Uniformidad de dosis, Método Uniformidad de Contenido: (4)

Para tabletas que contiene 5 mg o menos de glibenclamida seguir el mismo procedimiento que en la valoración del principio activo, cuantificando tableta por tableta hasta tener 10 unidades.

La cantidad de principio activo de cada una de las tabletas deberá encontrarse en el intervalo de 90-110% y la Desviación Estándar Relativa (DER) deberá ser menor o igual al 6.0 %.

DIAGRAMA No. 1

SOLUCION MUESTRA PROBLEMA EN VALORACION DE GLIBENCLAMIDA.



3.3. ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN :

3.3.1. Equipo :

- Disolutor Hanson - Research (Mod. SR6)
- Espectrofotómetro Beckman UV/VIS (Mod. DU 68)
- Potenciómetro Conductronic (Mod. 28-0992)
- Balanza Analítica Sartorius (Mod. A 210p)

3.3.2. Reactivos y Sustancia de referencia :

- Glibenclamida sustancia de referencia , pureza 99.4 %
- Hidróxido de Sodio R.A. (Mallinckodt) .
- Fosfato de sodio monobásico R.A. (Baker) .
- Etanol R.A. (Baker)
- Agua destilada desgasificada .

3.3.3. Preparación del medio de disolución :

Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.4 :

Pesar 7.8200 g de fosfato monobásico de sodio , adicionar 1.5640g de hidróxido de sodio , disolver y aforar a un litro con agua destilada , ajustar el pH con hidróxido de sodio a 1N con ácido fosfórico 0.1N.

3.3.4. Pruebas de validación del método analítico utilizado para determinar los perfiles de disolución :

3.3.4.1. Linealidad del sistema :

Para evaluar la linealidad del sistema se prepararon 3 curvas patrón independientes de glibenclamida con las siguientes concentraciones ; (1.5, 3.0, 6.0, 9.0, 12.0 mg. /ml) . Se determinó su absorbancia a una longitud de onda de 227 nm .

3.3.4.2. Repetibilidad del sistema :

Para determinar la repetibilidad del método se realizaron 3 curvas , en un día , y 3 curvas en otro día , siguiendo los lineamientos de concentración de 1.5-12 mg/ml y determinando sus valores de absorbancia a una longitud de onda de 227 nm.

Procedimiento del estudio de disolución:

Estudio I:

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 a una temperatura de $37^{\circ}\text{C}\pm 0.5^{\circ}\text{C}$, se sumergieron las paletas y se accionó el motor, regulando la velocidad de agitación a 75 rpm, se colocó en cada vaso la tableta y se tomaron muestras de aproximadamente 3 ml a los siguientes tiempos 5, 15, 30, 60, 90, 120 minutos.

Se determinaron las absorbancias de estas muestras, directamente en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 227 nm. Los resultados se extrapolaron en una curva patrón que fue preparada el mismo día.

Estudio II:

Además del método mencionado anteriormente, se implementaron otros estudios, analizando dos lotes de baja uniformidad de dosis y dos de alta uniformidad de dosis; en la evaluación del medio de disolución se consideraron diferentes pH (7.4 y 8.0), los iones de Na^+ ó K^+ utilizados para la preparación del medio, así como la diferencia que se presenta entre el método I y el método II a distintas velocidades de agitación.

DISEÑO EXPERIMENTAL

LOTE	UNIFORMIDAD DE CONTENIDC	IONES EN MEDIO DE DISOLUCION.	pH	VEL. AGITACION (RPM)	METODO
A	ACEPTABLE	SODIO	7.4	50, 75, 100	I Y II
		POTASIO	7.4	50, 75, 100	I Y II
		SODIO	8.0	50, 75, 100	I Y II
		POTASIO	8.0	50, 75, 100	I Y II
B	NO ACEPTABLE	SODIO	7.4	75, 100	II
		POTASIO	7.4	75, 100	II
		SODIO	8.0	75, 100	II
		POTASIO	8.0	75, 100	II
C	ACEPTABLE	SODIO	7.4	75, 100	II
		POTASIO	7.4	75, 100	II
		SODIO	8.0	75, 100	II
		POTASIO	8.0	75, 100	II
D	NO ACEPTABLE	SODIO	7.4	75, 100	II
		POTASIO	7.4	75, 100	II
		SODIO	8.0	75, 100	II
		POTASIO	8.0	75, 100	II

IV

RESULTADOS

4.1 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD:

En la tabla I se presentan los resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad, realizados a los productos en estudio.

4.2 ESTUDIOS DE DISOLUCION:

4.2.1 Pruebas de validación para la cuantificación de Glibenclámda en solución amortiguadora de fosfatos a pH 7.4.

El estudio de repetibilidad de curvas patrón se realizó en dos días y se obtuvieron los resultados, que se muestran en las tablas II y III.

En la figura 1 se muestra la gráfica de las determinaciones promedio de uno de los días.

4.3 PERFIL DE DISOLUCION DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO:

De la tabla IV a la tabla X, se presentan los valores del porcentaje promedio disuelto en los diferentes tiempos de muestreo en las distintas condiciones ya mencionadas.

En las figuras 2,3,4,5,6,7,8, se representan los perfiles de disolución en las condiciones de trabajo.

4.4 CINETICA DE DISOLUCION:

En la tabla XI se muestran los resultados de tiempo de vida media y tiempo medio de disolución de los productos en estudio.

4.5 ANALISIS DE VARIANZA:

En la tabla XII se muestra los resultados obtenidos de un analisis ANOVA de los perfiles de disolución.

TABLA N° I
RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS PRODUCTOS EN ESTUDIO.

CLAVE	A	B	C	D	LIMITE
VALORACION (%)	95.75	80.75	96.32	82.34	90-110%
U.DE.CONT (DER %)	2.2	6.7*	3.5	9.2*	≤ 6.0%
T. DE DESINT.(MIN)	4.0	2.2	2.6	2.8	<15MIN
DUREZA (Kg/Cm ²)	4.2	4.2	5.4	4.1	4-10Kg
FRIABILIDAD (%)	0.80	0.62	0.18	0.14	≤ 1%
V. DE PESO (%)	1.95	3.38	1.95	2.42	<10%

*NO PASAN LA PRUEBA DE UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

TABLA N° II
DATOS DE LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DE LAS CURVAS PATRON UTILIZADAS
PARA LA CUANTIFICACION DE LA GLIBENCLAMIDA
DIA 1

(ug/ml)	1.5	3.0	6.0	9.0	12	r	l	m
Absor-	0.072	0.141	0.280	0.445	0.590	0.9995	-0.0076	0.0490
ban -	0.070	0.140	0.282	0.442	0.592	0.9997	-0.0093	0.0490
cias	0.072	0.142	0.281	0.445	0.593	0.9995	-0.0078	0.0490
x	0.071	0.140	0.281	0.444	0.591			
s	0.0015	0.0015	0.0015	0.0017	0.001			
c.v.	1.61	0.709	0.390	1.73				

DIA 2

(ug/ml)	0.073	0.042	0.282	0.446	0.600	0.9994	-0.0090	0.0504
Absor-	0.072	0.142	0.282	0.446	0.601	0.9995	-0.0090	0.0505
bancias	0.071	0.141	0.280	0.445	0.599	0.9994	-0.0090	0.0504
x	0.072	0.141	0.2115	0.0765	0.600			
s	0.001	0.0005	0.0765	0.1317	0.001			
c.v.	1.38	0.4075	0.3617	0.4551	1.66			

x= media, s= desviación estándar, c.v.= coeficiente de variación

TABLA N° III

**VALORES PROMEDIO DE LINEALIDAD DE LA CURVA DE REFERENCIA PARA LA
CUANTIFICACION DE GLIBENCLAMIDA**

($\mu\text{g/ml}$)	1.5	3.0	6.0	9.0	12	
x	0.076	0.14	0.31	0.485	0.63	$r= 0.09992$
	0.001	0.002	0.003	0.003	0.005	$m= 0.0539$
c.v.	1.31	1.42	0.96	0.61	0.63	$l=-0.0116$

TABLA N° IV
RESULTADOS DEL PORCIENTO DISUELTO EN LOS PERFILES DE DISOLUCION DE
GLIBENCLAMIDA EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATO DE SODIO, pH 7.4,
METODOS I Y II, DIFERENTES RPM.

LOTE: A

TIEMPO (MIN)						METODO	RPM
5	15	30	60	90	120		
20.43	24.0	31.30	41.16	48.16	53.66	I	100
15.33	24.0	31.80	43.66	50.50	56.0	II	50
3.0	8.6	14.83	24.33	31.0	35.33	I	50
9.8	19.66	28.60	39.60	48.50	53.0	II	100

TABLA N° V
RESULTADOS DEL PORCIENTO DISUELTO EN LOS PERFILES DE DISOLUCION DE
GLIBENCLAMIDA EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATO DE SODIO, DIFERENTES
pH, 50 RPM, METODOS I Y II

LOTE: A

TIEMPO (MIN)						METODO	pH
5	15	30	60	90	120		
3.0	6.6	14.0	17.0	17.16	24.16	I	7.4
20.0	31.83	37.5	49.5	62.5	65.80	II	7.4
15.0	25.0	28.33	33.66	38.0	88.16	I	8
22.16	26.83	50.16	63.83	86.5	85.33	II	8

TABLA N° VI
PERFIL DE DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA EN SOLUCION AMORTIGUADORA DE FOSFATO DE SODIO, 100 RPM, METODOS I Y II, DIFERENTES pH.

		LOTE: A				METODO	pH
		TIEMPO (MIN)					
		5	15	30	60	90	120
24.0	28.5	41.6	54.6	60.2	67.3	I	7
30.0	37.8	50.5	64.8	73.0	84.0	II	7
35.0	41.3	52.6	69.6	80.1	81.0	II	8
28.0	32.8	46.3	54.3	64.3	66.6	I	8

TABLA N°VII
INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN EL PERFIL DE DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA A 75 RPM, METODO II (PALETAS), DIFERENTES pH.

		LOTE: B				pH	IONES
		TIEMPO (MIN)					
		5	15	30	60	90	120
35.0	40.0	44.0	63.6	74.1	80.9	7.4	SODIO
25.0	31.2	44.1	51.3	57.8	64.8	7.4	POTASIO
30.0	34.7	50.3	63.9	71.4	78.6	8.0	POTASIO
30.1	40.0	56.2	73.6	79.7	85.9	8.0	SODIO

TABLA N° VIII
INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN EL PERFIL DE DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA A
100 RPM, METODO II (PALETAS), pH 7.4
LOTE: B

TIEMPO (MIN)						IONES
5	15	30	60	90	120	
42.0	46.0	50.0	56.0	59.0	60.0	POTASIO
13.0	32.0	48.0	61.0	68.0	74.1	SODIO

TABLA N° IX
INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN EL PERFIL DE DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA A
75 RPM, METODO II (PALETAS), DIFERENTES pH
LOTE: C

TIEMPO(MIN)						IONES	pH
5	15	30	60	90	120		
42.8	43.5	54.3	70.5	81.2	84.6	POTASIO	7.4
40.10	43.73	46.06	51.73	56.77	60.0	SODIO	7.4
40.0	46.7	54.1	68.7	80.2	86.1	POTASIO	8.0
35.0	39.1	54.8	69.9	74.6	79.6	SODIO	8.0

TABLA N° X

**INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN LOS PERFILES DE DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA
A 75 RPM, METODO II (PALETAS), DIFERENTES pH.**

LOTE: D						pH	IONES
TIEMPO (MIN)							
5	15	30	60	90	120		
6.1	9.6	6.1	12.1	20.2	30.0	7.4	SODIO
12.0	18.7	21.2	21.8	30.0	31.1	8.0	SODIO
15.4	12.5	22.0	26.4	31.0	37.8	7.4	POTASIO
22.1	22.1	26.0	30.3	34.6	34.6	8.0	POTASIO

TABLA N° XI
RESULTADOS DE TIEMPO DE VIDA MEDIA Y TIEMPO MEDIO DE DISOLUCION DE LOS
PRRODUCTOS EN ESTUDIO

LOTE	METODO	pH	CONDICIONES				
			R.P.M	IONES	t ½ (MIN.)	T.M.D. (MIN)	
A	I	7.4	100	Na ⁺	2.36	3.18	
	II	7.4	50	Na ⁺	2.84	3.41	
	I	7.4	50	Na ⁺	2.49	3.29	
	II	7.4	100	Na ⁺	1.91	3.07	
	I	7	50	Na ⁺	2.15	1.57	
	II	7	50	Na ⁺	1.78	2.33	
	I	8	50	Na ⁺	1.37	1.17	
	II	8	50	Na ⁺	1.17	1.88	
	I	7	100	Na ⁺	1.84	3.18	
	II	7	100	Na ⁺	1.66	2.70	
	I	8	100	Na ⁺	1.64	2.62	
	II	8	100	Na ⁺	2.03	2.52	
	B	II	7.4	75	Na ⁺	1.64	2.81
		II	7.4	75	K ⁺	1.84	2.93
II		8.0	75	K ⁺	1.62	3.52	
II		8.0	75	Na ⁺	1.45	2.99	
II		7.4	100	K ⁺	2.20	3.33	
II		7.4	100	Na ⁺	1.45	3.81	

CONDICIONES

LOTE	METODO	pH	R.P.M	IONES	t $\frac{1}{2}$ min	T.M.D. min
C	II	7.4	75	K ⁺	1.93	2.80
	II	7.4	75	Na ⁺	1.49	3.20
	II	8.0	75	K ⁺	1.69	3.03
	II	8.0	75	Na ⁺	1.74	2.91
D	II	7.4	75	Na ⁺	3.51	2.08
	II	7.4	75	K ⁺	3.34	1.91
	II	8.0	75	Na ⁺	2.30	1.45
	II	8.0	75	K ⁺	3.00	1.76

TABLA N° XII

ANALISIS DE VARIANZA PARA LOS PERFILES DE DISOLUCION

LOTE	GRADOS DE LIBERTAD	F CALCULADA PARA 15 MIN	F CALCULADA PARA 120 MIN	F TEORICA P<0.005
B	3 20	8.0150	132.3710	3.1000
C	4 25	76.5250	106.5488	2.7600

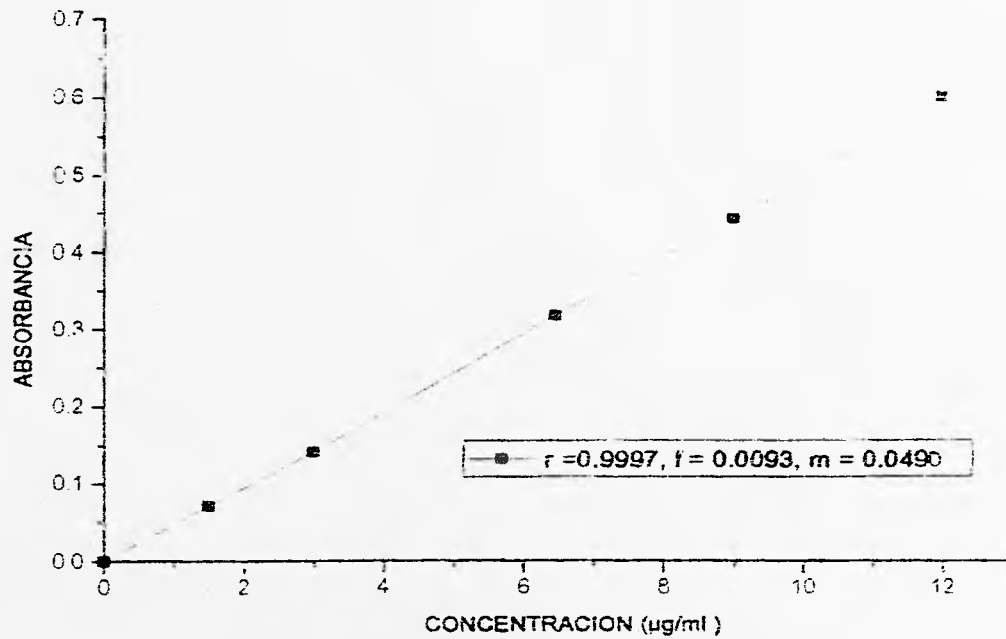


FIGURA No. 1
LINEALIDAD DEL **SISTEMA**

PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA

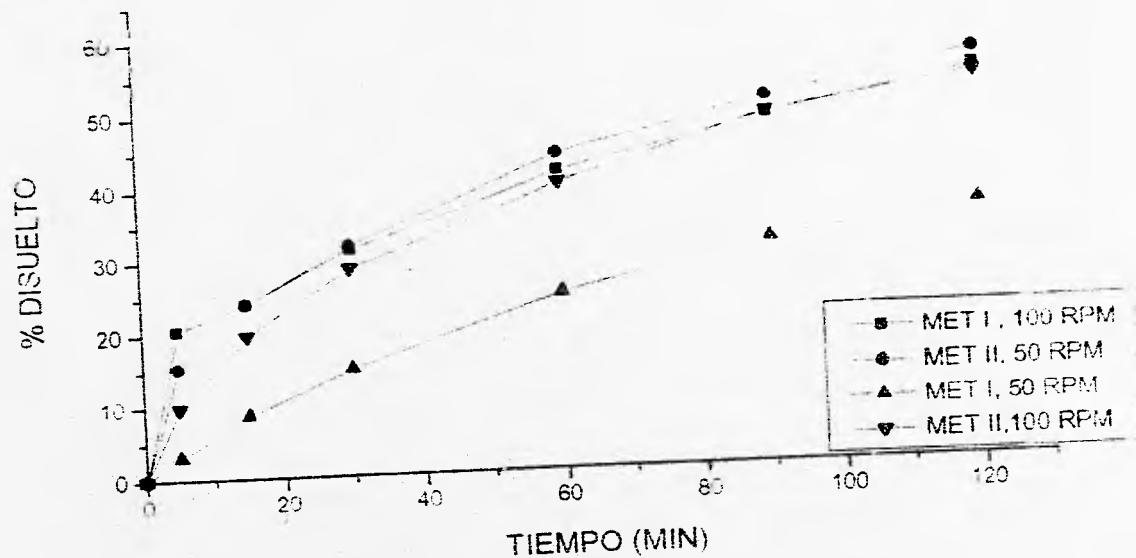


FIGURA No. 2
DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA EN SOLUCION AMORTIGUADORA
DE FOSFATO DE SODIO, pH 7.4 METODOS I Y II
LOTE A

PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA

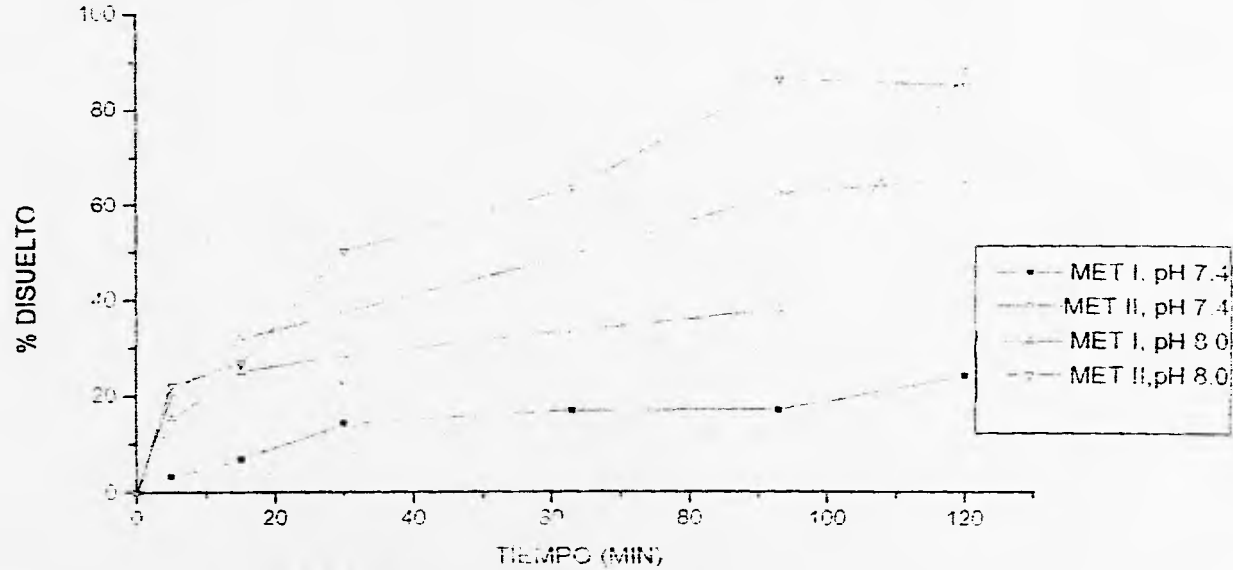


FIGURA No. 3

DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA EN SOLUCION AMORTIGUADORA
DE FOSFATO DE SODIO, 50 RPM,
METODOS I Y II, DIFERENTES pH.
LOTE A

PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA

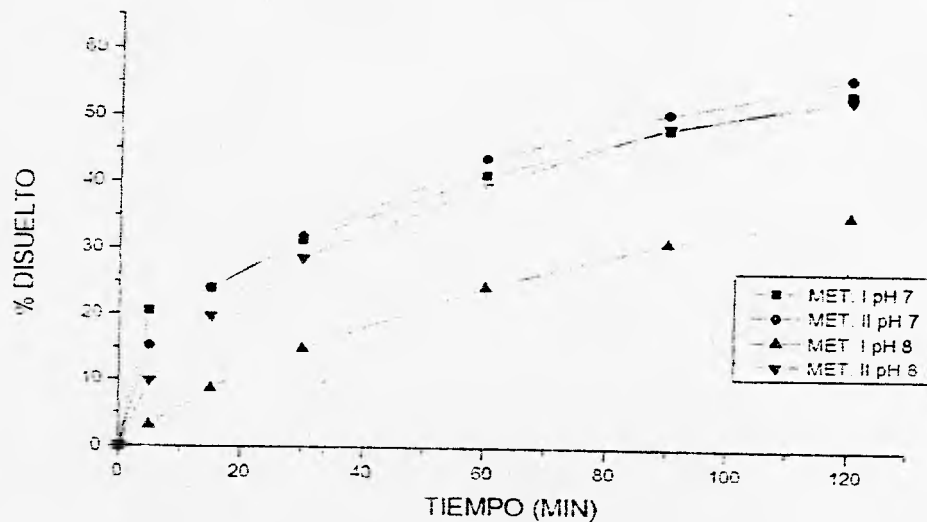


Figura N. 4
DISOLUCION DE GLIBENCLAMIDA EN SOLUCION AMORTIGUADORA
DE FOSFATO DE SODIO, pH 7 Y 8, **METODOS** I Y II
100 RPM.
LOTE A

PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA

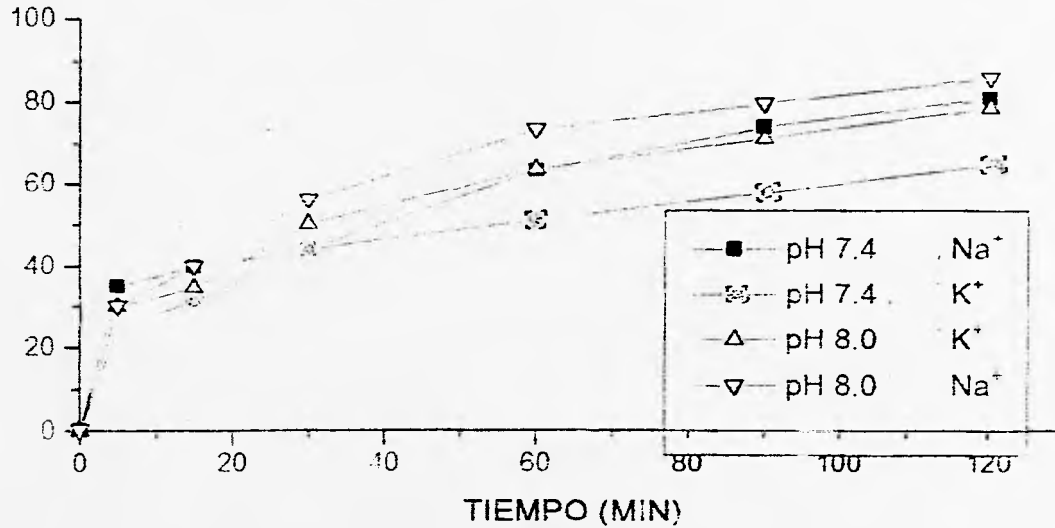


FIGURA No. 5
INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN DISOLUCION DE
GLIBENCLAMIDA A 75 RPM, METODO II
LOTE B

PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA

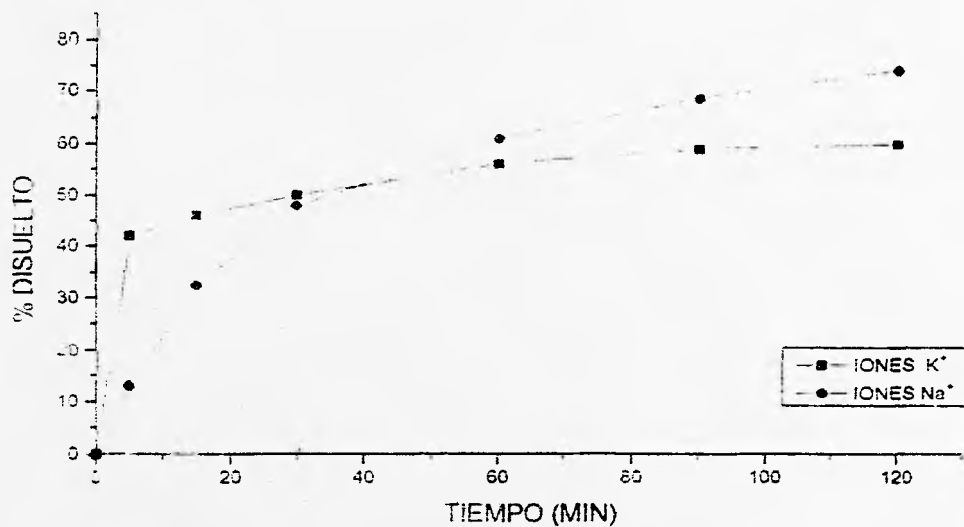


FIGURA No. 6
INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN DISOLUCION DE
GLIBENCLAMIDA A 100 RPM, METODO II, pH 7.4
lote B

PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA

% DISUELTO

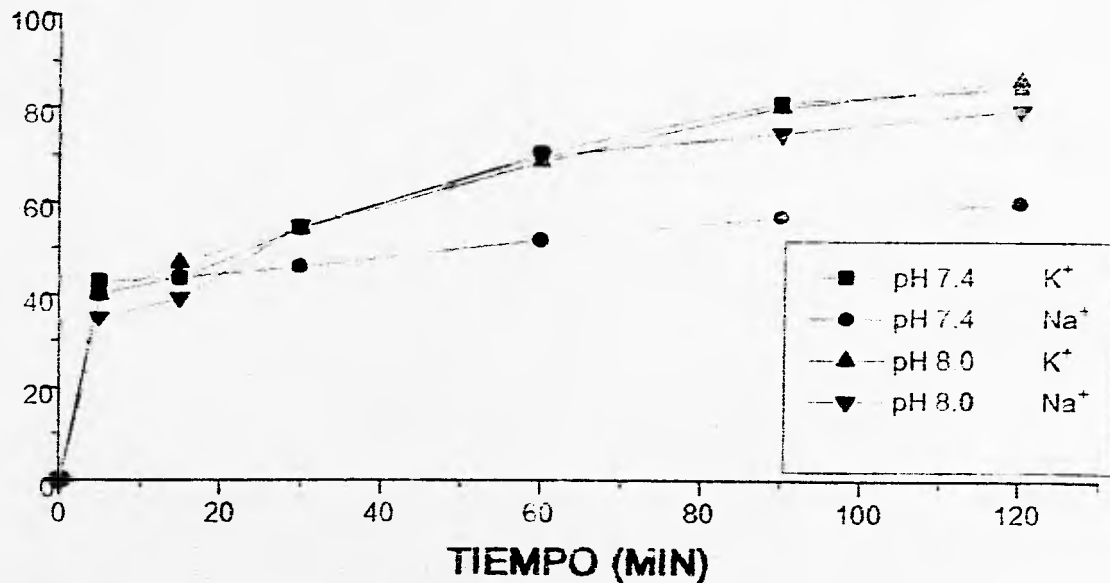


FIGURA N° 7

INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN EL PERFIL DE DISOLUCION
DE GLIBENCLAMIDA A 75 RPM, METODO II (PALETAS)
LOTE C

PERFIL DE DISOLUCION DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA

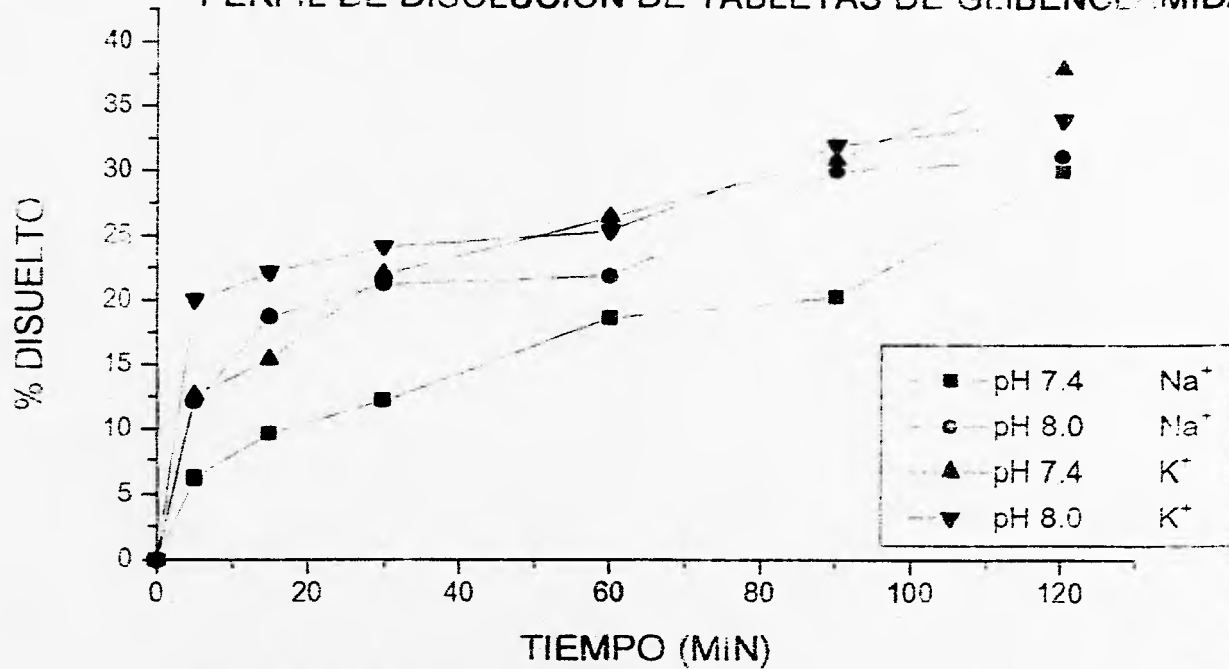


FIGURA N° 8
INFLUENCIA DE LA FUERZA IONICA EN LA DISOLUCION
DE GLIBENCLAMIDA A 75 RPM, METODO II.
LOTE: D

ESTA PAGES NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ANALISIS DE RESULTADOS

5.1. CONTROL DE CALIDAD:

5.1.1 DUREZA:

En esta prueba los límites propuestos fueron, 4-10 Kg/cm⁽⁸⁾. Todos los lotes estudiados se encontraron dentro de especificaciones.

5.1.2 FRIABILIDAD:

El porcentaje propuesto fue no mayor al 1 %⁽⁸⁾. Todos los lotes se encontraron dentro del límite especificado, aunque algunas tabletas presentaron desportillamiento en los bordes.

5.1.3 TIEMPO DE DESINTEGRACION:

Según FEUM⁽⁹⁾, el tiempo de desintegración debe ser menor de 15 min. Todos los lotes en estudio, cumplieron con el límite establecido.

5.1.4 VARIACION DE PESO:

En cuanto a los límites de variación de peso, todos los productos cumplieron, ya que no presentaron una variación mayor al 10% con respecto a su peso promedio.⁽⁸⁾(Ver pág 14).

5.15 VALORACION DEL PRINCIPIO ACTIVO:

La FEUM⁽⁹⁾ establece que el contenido de glibenclámda para tabletas no deberá ser menor de 90.0% ni mayor de 110.0%. Los resultados obtenidos mostraron que el lote B y D no cumplen con dicha norma, ya que, los valores encontrados fueron menores del 90.0%.

5.1.6 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO:

Según FEUM Y B.P (1988)⁽⁵⁾ Se deben obtener valores entre - 90.0-110.0 % y una desviación estándar (DER) menor o igual al 6.0 %. De los lotes estudiados, solo los lotes A y C cumplieron con especificaciones para esta prueba.

5.2 LINEALIDAD Y REPETIBILIDAD DEL SISTEMA:

Según las tablas III y IV se encontró una correlación del 0.9999 y un coeficiente de variación del 0.5-1.5 %, lo que demuestra que el sistema es repetible. Por lo tanto se consideró adecuado para realizar el estudio de disolución.

5.3 PERFIL DE DISOLUCION:

En el diseño experimental utilizado se optó por trabajar con dos lotes de uniformidad de dosis baja y dos lotes de uniformidad de dosis alta, debido a que se deseaba determinar la influencia que tenían los factores seleccionados en la disolución del producto.

El perfil de disolución de los cuatro lotes en estudio se determinó en un lapso de 120 min., para así obtener información sobre disolución de glibenclamida.

En las figuras 2,3,4,5,6,7,8, se presentan los perfiles de disolución de glibenclamida, variando ciertos parámetros según el diseño experimental.

La disolución de glibenclamida aún no tiene una Q específica, por ello tomamos en cuenta lo establecido en la FEUM (6a. Edición), para tolbutamida, en donde se indica que para el caso de tabletas de liberación rápida, en una solución amortiguadora, a los 30 min debería disolverse un 70.0% y a los 45 minutos, un 80.0%.

Al estudiar la influencia de las revoluciones por minuto en los métodos I y II, se observó que el método II presentó una mayor disolución del producto a diferentes pH, resultando una mayor disolución en el pH de 8 (aproximadamente el 80 % disuelto figs 2 y 3) De acuerdo al pKa de la glibenclamida, a ese pH se puede considerar a la molécula más ionizada, dando por resultado una mayor disolución.

A pH 7.4 y 7.0 (Figs 3 y 4) se observó un porcentaje disuelto de aproximadamente 50% (fig. 4) en los lotes cuya prueba de uniformidad de contenido estuvo dentro de los límites establecidos. En los lotes de uniformidad de contenido no aceptable se encontró alrededor de un 25 a 35 % disuelto (Fig. 8) .

En el lote B de acuerdo a la uniformidad de contenido, aunque no se encuentra en los límites de aceptación ($DER \leq 6.0\%$), se observó un adecuado perfil de disolución pues alcanza entre un 70% a un p.H. 7.4 y 80 % a un pH de 8.0. El utilizar diferentes soluciones, con iones Na o iones K, puede ser determinantes en la aceptación o rechazo del lote, en cuanto a la prueba de disolución, ya que con el uso de iones Na, se observó una disolución mayor en las condiciones de 100 rpm a p.H de 7.4 (Fig. 6).

Con el fin de establecer si existían diferencias significativas en los perfiles, se efectuó el análisis de varianza (ANOVA).

En la Figura 7 se presenta el perfil de disolución en solución amortiguadora de fosfato de sodio y potasio a 75 rpm por el método II a diferentes pH, considerando un lote cuyas pruebas de valoración y uniformidad de contenido resultaron bajas, por lo que se esperaba que no pasaran las pruebas de porcentaje disuelto. Se encontró una baja disolución; entre 25.0% y 37.0% .

En la figura 8 : se presenta el perfil de disolución de un lote no aceptable, cuyas condiciones de trabajo fueron solución amortiguadora de sodio y potasio a diferentes pH, por el método de paletas a 75 rpm. Se observó la influencia de pH, pero ninguno de los perfiles alcanzó la Q establecida.

5.4 CINÉTICA DE DISOLUCIÓN:

Se determinó la cinética de disolución de cada uno de los productos en estudio y se encontró ser de primer orden, también se determinaron los tiempos de vida media y tiempo medio de disolución encontrando que estos últimos muestran menos variaciones que los primeros.

Los tiempos de vida media ($t_{1/2}$) se encuentran en un intervalo de (1-6 min) y el tiempo medio de disolución (T.M.D) en un intervalo de (1-4 min), estos resultados se presentan en la tabla XII.

**APENDICE 1
ANALISIS DE VARIANZA**

ORIGEN	D.F.	CUADRO DE SUMAS	
PRUEBA	p-1	$Q1 = N \sum_{j=1}^p (\bar{x}_{.j} - \bar{x}_{...})^2$	$F1 = \frac{(N-g) Q1}{Q5}$
GRUPOS	g-1	$Q2 = p \sum_{k=1}^g n_k (\bar{x}_{.k} - \bar{x}_{...})^2$	$F2 = \frac{(N-g) Q2}{(g-1) Q3}$
INDIVIDUALES	N-g	$Q3 = p \sum_{k=1}^g \sum_{j=1}^{n_k} (x_{i.k} - \bar{x}_{.k})^2$	
PRUEBA x GRUPO	(p-1)(g-1)	$Q4 = \sum_{k=1}^g \sum_{j=1}^p n_k (\bar{x}_{.jk} - \bar{x}_{.j} - \bar{x}_{.k} + \bar{x}_{...})^2$	$F3 = \frac{(N-g) Q4}{(g-1) Q5}$
PRUEBA x INDIVIDUAL	(p-1)(N-g)	$Q5 = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} \sum_{j=1}^p (x_{ijk} - \bar{x}_{.jk} - \bar{x}_{i.k} - \bar{x}_{...k})^2$	
TOTAL	Np-1	$Q6 = \sum_{k=1}^g \sum_{i=1}^{n_k} \sum_{j=1}^p (x_{ijk} - \bar{x}_{...})^2$	

F1= Significa que los perfiles difieren en forma de lote a lote.

F2= Indica que los perfiles se encuentran a diferentes concentraciones.

F3= Señala que los perfiles son paralelos entre sí.

VI

CONCLUSIONES

En lo que respecta a la comparación de los métodos, se observó que el método II fue el más adecuado, utilizando 75 revoluciones por minuto.

Los pH en los que se presentó mejor disolución fueron de 7.4 y 8.0, lo que confirma adecuado el método propuesto por el laboratorio Deutscher Apotheker e.V. .

La influencia en el uso de los iones Na^+ o iones K^+ en las condiciones que se recomienda, es poco significativa, por lo que la solución amortiguadora puede prepararse indistintamente con estos iones.

En el estudio realizado se observó una gran variabilidad entre lote y lote tanto en las pruebas de control como en los perfiles de disolución realizados, ya que ninguno cumplió con la prueba Q, mencionada anteriormente, por lo que se recomienda llevar a cabo un estudio en vivo para observar el comportamiento de este fármaco en su biodisponibilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Hassan, Mohammad A. Naji M. Najib and Mohammad S. Suleiman. "Characterization of glibenclamide glassy state". International Journal of Pharmaceutics, Vol 67 (1991) pags. 131-137.
- 2.- Suleiman M.S. and Physicochemical Characterization of solid form of glibenclamide. International Journal of Pharmaceutics. Vol. 50 (1989) pags 103-109.
- 3.- Stephen R. Bym. Ann T. Mckenzie "Conformation of glyburide in the solid state and in solution" Journal of pharmaceutics sciences Vol. 75 N° 6 (1986) pags. 596-600.
- 4.- British Pharmacopoeia. Impreso en United Kindom. Vol. I y Vol II (1988) pags. 210 y 949.
- 5.- The Pharmarceutical Codex 11 th Edition Ed. The Pharmaceutical Press London. (1979), pag. 391.
- 6.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas 73 º Ed. Ediciones PLM (1989) pags. 277-278, 377-378.
- 7.- The United States Pharmacopeia 22th E.d. Revision washinton ,D.C. USA. United States Pharmacopeia Convention, INC., 1990, Pags 1578-1579.
- 8.- Leon Lachman Ph. D. Herbert A. Lieberman Ph D. Joseph L. Kaning Ph. D. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3ª Ed. Lea & Febiger Philadelphia, (1986) pags. 296-302.

9.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Comisión permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos Ej. 468 6ª Ed. (1988) pags. 1237-1238.

10.- Cid Carcamo Edison Cinética de disolución de medicamentos secretaria general de la OEA., Programa Regional de Desarrollo Científico y Tecnológico, Washinton D.C (1981).

11.- Klaus Florey, Analytical Profiles of Drug Substances. Academic Press, Vol. X, (1981), pags. 338-350.

12.- Suzanne Loeb; 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 pags. 572-574.

13.- Feldman, Jerome M., M.D. Glyburide: A Second-generation Sulfonylurea Hypoglycemic Agent. Vol. 5, N° 2, March-April 1985, pags.43-62.

14.- Murray R. Spiegel Ph D. Teoría y Problemas de Probabilidad y Estadística. Ed. Mc. Graw-Hill. pag. 349.

15.-Feldman, Jerome M, M.D. Glyburide, A Second generation Sulfonylurea Hypoglycemic Agent Vol. 5, Number 2, March-April (1985), pags 43-62.

16.- Mauger J. Chilko D. and Howard, S. on the dissolution Dale Drug Dev. and Industrial Pharm 12(7) pags. 969-992 (1986).

17.- Remington, Anderson, Bendush, Chase, Gennard, Gibson, Martin,Granberg, Remington Pharmaceutical science Mack Publishing Fifteenth Edition (1975) pags 2178-2188.