

123

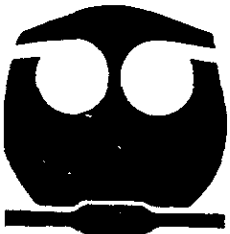


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS PERFILES DE
DISOLUCION PARA PRODUCTOS FARMACEUTICOS
SIMILARES CONTENIENDO GLIBENCLAMIDA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A :
HECTOR LUIS VIRAMONTES VAZQUEZ



MEXICO, D. F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUIMICA

286715

2000



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.

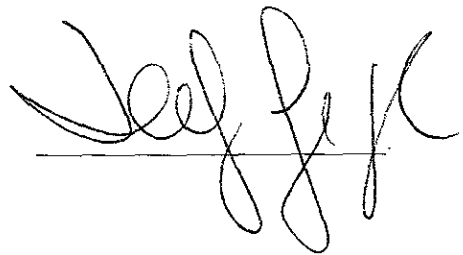
JURADO ASIGNADO:

Presidente: HELGI HELEN JUNG COOK.
Vocal: MARIA DEL SOCORRO ALPIZAR RAMOS.
Secretario: LUIS JESUS GARCÍA AGUIRRE.
1er. Suplente: LIZ JANNET MEDINA REYES.
2º. Suplente: ERNESTINA HERNANDEZ GARCIA.

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA
LABORATORIO DE BIOFARMACIA. CONJUNTO "E".
FACULTAD DE QUIMICA.

ASESOR DEL TEMA:

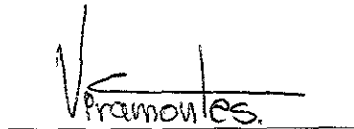
Dra HELGI HELEN JUNG COOK



A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Helgi Helen Jung Cook', written over a horizontal line.

SUSTENTANTE:

HÉCTOR LUIS VIRAMONTES VÁZQUEZ.



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

Dedicatorias:

Agradezco a mi mamá por darme la vida, una familia y a mis hermanos. Le agradezco todos esos momentos agradables y desagradables que me han hecho crecer como hombre, persona y profesionista. Gracias por estar siempre a mi lado y por consentirme.

Gracias a mi papá por darme la vida, a mis hermanos y por su apoyo. Gracias por todos aquellos recuerdos de la infancia y por los fines de semana que platicamos, peleamos y comemos futbol.

Gracias a mi hermano Edgar por ser como es, por su total apoyo, por los recuerdos de la infancia, por compartir enojos, preocupaciones de familia, por compartir recamara, juguetes, gorras, ropa y su amistad.

Gracias a mi hermana Alejandra por hacerme darme cuenta que la adolescencia no es nada fácil y por saber lo que siente tener una hermanita.

Gracias a mis amigos de la Facultad de Química, en el que compartimos nuestra vida pasada y actual, enseñanzas, fracasos, desesperaciones, sueños, alegrías, enojos, etc. a todos y cada uno de ustedes, gracias por dejarme conocerlos:

Chucho, Juan , Rivelino , Sandin , Laura Alvarez , Mirén , Mariana Santiago , Sara , Marianela , Erika Cabrera , Marisela , Sara, Laura Holguín , Analí, Martha , Claudia , Laura Uribe , Ivan , César , “El perrín” , Yolanda , David , Marcela , Astrid , Eduardo , Abraham , “El Rana” , Salomón , Luis , Dolores , Aldo , Adrianita , Yeng , Mirna, Ivette Erika Tenorio, Verónica , Elena , Dorle , Emilio , Manuel , Gladys , Esperanza , Aldo , Arturo , Yelaviu , Mayra , Erika P. Y a todos aquellos que en algún momento en mi estancia en la Fac. me ayudaron y me brindaron su compañerismo.

Gracias a mis amigos que fueron mi distracción todos los fines de semana, gracias por dejarme compartir reuniones, fiestas, pláticas, relajos, días de campo y sobre todo el hecho que cada fin de semana estamos listos para jugar y jugar y jugar..... futbol en diversas canchas, con diferentes compañeros, ligas, pero aún así y después de todos este tiempo estamos juntos, a todos ustedes muchas gracias por dejarme jugar con ustedes y conocernos:

Tavera, Mario, Pedro, Mimas, Migue, Mandis, Genaro, Carlos, Juan, Erik, Pavel, Mota, Cerón, Gabriel, Erika Jimenez, Adriana, Paola, Vanessa, Carlitos, Juanito, Lilian, Iran.

Gracias por toda aquella infancia llena de juego, amistad, diversión e inocencia:

Jorge, Pepo, Daniel, Tomás, Rodrigo, Victor y Claudia.

Gracia a mis tíos, tías, primos, primas, sobrinos, sobrinas y en forma especial a mi tío Sergio y mis tías Yolanda y Angélica por apoyarme a lo largo de mi vida, así como también a mis primas Diana, Karime, Ma. Carmen y Gabriela por todos aquellos fines en Toluca.

Agradezco a mi asesora, la profesora Helgi por su paciencia y su total apoyo. De igual forma agradezco a Luis, a la maestra Socorro, al profesor Raúl por sus enseñanzas en las aulas y por el apoyo para la realización de esta tesis.

Gracias a Begoña por todo su cariño, apoyo en esta etapa de mi vida y algo más.

Gracias a Joel por todo lo que hemos aprendido y vivido juntos desde niños.

Contenido:

- I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.
- II. GENERALIDADES.
 - 2.1. Disolución
 - 2.2. Especificación de disolución.
 - 2.3. Comparación de perfiles de disolución
 - 2.4. Correlación “in vivo-in vitro”.
 - 2.5. Aparatos y condiciones para llevar a cabo las pruebas de disolución.
 - 2.6. Validación del aparato y metodología.
 - 2.7. Uso de la prueba de perfil de disolución en México.
 - 2.8. Monografía de glibenclamida.
 - 2.9. Farmacología
- III. PARTE EXPERIMENTAL.
 - 3.1 Selección de productos.
 - 3.2 Control de calidad.
 - 3.2.1 Pruebas realizadas de control de calidad
 - 3.2.2 Reactivos
 - 3.2.3 Equipo
 - 3.2.4 Soluciones.
 - 3.3 Metodologías para pruebas de control de calidad
 - 3.3.1 Ensayo de identidad.
 - 3.3.2 Uniformidad de contenido.
 - 3.3.3 Valoración.
 - 3.3.4 Desintegración.
 - 3.3.5 Friabilidad.
 - 3.3.6 Dureza
 - 3.4 Validación del método analítico.
 - 3.4.1 Reactivos
 - 3.4.2 Equipo
 - 3.4.3 Soluciones.
 - 3.4.4 Método analítico para cuantificar glibenclamida en solución amortiguadora de boratos 0.01 N, pH=9.5
 - 3.4.5 Linealidad
 - 3.4.6 Precisión.
 - 3.4.7 Estabilidad de la muestra a temperatura y luz ambiente.
 - 3.4.8 Influencia del filtro.
 - 3.4.9 Especificidad
 - 3.5 Estudio del perfil de disolución.
 - 3.5.1 Soluciones utilizadas.
 - 3.5.2 Prueba de disolución

I. INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS.

Hasta hace pocos años, se prestaba muy poca atención al efecto de la forma farmacéutica en la que estaba contenida un principio activo, podía tener sobre la acción terapéutica de éste. Se pensaba que si el fármaco se encontraba presente en la cantidad correcta y no contenía impurezas, la preparación resultante tenía que ser efectiva. Esto no siempre es el caso y existe evidencia que la forma farmacéutica puede afectar profundamente la acción farmacológica. En la actualidad se sabe que el inicio, la intensidad y la duración de la respuesta terapéutica producida por la mayoría de los medicamentos están sujetos a grandes variaciones dependiendo tanto de factores inherentes al sistema biológico como a la forma farmacéutica, por lo que es necesario llevar a cabo otro tipo de pruebas para garantizar la equivalencia terapéutica entre productos conteniendo el mismo principio activo.

La glibenclamida es un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de la hipoglucemia que actúa estimulando la liberación de insulina a partir de las células pancreáticas beta

La glibenclamida es poco soluble en agua y existen reportes donde se evidencia que presenta problemas de absorción (1).

Considerando que en la actualidad existen en nuestro país diferentes marcas comerciales conteniendo este fármaco y que también es comercializado por Farmacia de Similares, se llevo a cabo el siguiente trabajo cuyos objetivos fueron:

- Conocer la equivalencia farmacéutica de los medicamentos conteniendo glibenclamida existentes en el mercado nacional.
- Evaluar el perfil de disolución de los lotes conteniendo este fármaco.

el sitio de absorción, en otras palabras, la velocidad de disolución frecuentemente es el paso de velocidad limitante, como se observa en la siguiente secuencia (2):

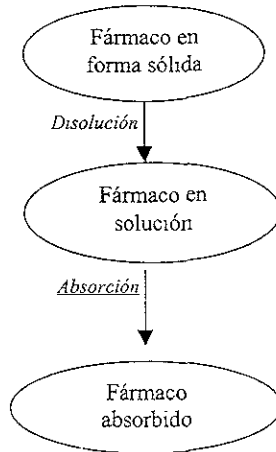


Figura No.1 Paso limitante de una forma farmacéutica en el organismo.

Dado a que el proceso de disolución antecede al proceso de absorción, cualquier factor que afecte la velocidad de disolución tendrá también influencia en la velocidad de absorción y por lo tanto puede afectar el inicio de la respuesta biológica (2).

Las aplicaciones principales de una prueba de disolución son:

- Prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad, el cuál es un indicador sencillo y eficaz de las buenas prácticas de fabricación, indicándonos si la materia prima ó el proceso de producción están controlados. Es por ello que las pruebas de disolución farmacopeicas tienen un objetivo cuantitativo (3,4,5)
- Durante el desarrollo de productos, siendo posible determinar o evaluar la posible interferencia de excipientes o del método de fabricación, liberación y disolución del principio activo a partir del medicamento.
- Los perfiles de disolución obtenidos durante los estudios de desarrollo del medicamento son útiles para intentar establecer correlación de parámetros de disolución “in vitro” con resultados de biodisponibilidad, a efecto de establecer la bioequivalencia de productos

genéricos.

- En el áreas de investigación, para productos que actualmente no están sujetos a la norma de
- disolución farmacopeica como las suspensiones, supositorios, productos veterinarios, etc (3,4,5).

2.2 Especificaciones de disolución (6.7).

Las especificaciones de disolución “in vitro” se establecen para asegurar la consistencia de lote a lote y para identificar problemas potenciales de biodisponibilidad. Las especificaciones de disolución deben basarse en:

- Lotes a los que se les ha realizado la prueba de biodisponibilidad o bioequivalencia y la disolución refleja lo que sucede “in vivo”.
- Experiencia obtenida durante el proceso de desarrollo del fármaco y el desempeño “in-vitro” de los lotes de prueba.

1 - Existen tres categorías de especificaciones de disolución para productos farmacéuticos de liberación inmediata, los cuales son:

- Especificaciones de un solo punto como prueba de control de calidad rutinaria. Esto se lleva a cabo para productos farmacéuticos que se disuelven rápidamente y que son altamente solubles
- Especificaciones de dos puntos. Estas se realizan con el fin de caracterizar la calidad del producto farmacéutico para cierto tipo de productos farmacéuticos (productos de lenta disolución y poco solubles en agua, como carbamazepina).
- Comparación de perfiles de disolución Esta prueba se lleva a cabo con el fin de aceptar la semejanza entre los productos analizados así como para exentar de los estudios de bioequivalencia a potencias más bajas de la misma formulación.

2 - Una vez que las especificaciones para el aseguramiento de la calidad lote por lote se publican en la USP (Farmacopea de los Estados Unidos de América) éstas se convierten en las especificaciones oficiales para todos los productos subsecuentes con el mismo activo. En general, estos estándares de disolución compendiados no son perfiles sino pruebas de disolución de un solo punto.

3.- Las especificaciones se confirman evaluando el perfil de disolución del producto farmacéutico genérico a partir de un estudio de bioequivalencia. Si la disolución del producto genérico es sustancialmente diferente que la del medicamento de referencia y los datos “in-vivo” son aceptables, debe establecerse una especificación de disolución distinta para el producto genérico. Una vez establecida la especificación de disolución, el producto farmacéutico debe cumplir con esa especificación durante su vida de anaquel.

Para el caso de fármacos nuevos, es necesario establecer las características de la disolución del producto farmacéutico y deberá desarrollarse con base a la solubilidad, el pKa del fármaco y a diferentes pH.

Los métodos para establecer las pruebas de disolución para productos genéricos son las siguientes:

- Prueba de disolución disponible en la USP ó FEUM 7^a edición para productos farmacéuticos.
- Prueba de disolución disponible en la USP para productos farmacéuticos, prueba de disolución para productos farmacéuticos, prueba de disolución para productos farmacéuticos incluidos en la lista de referencia disponible para el público.
- Prueba de disolución no disponible en la USP para productos farmacéuticos incluidos en la lista de referencia no disponible para el público.

En algunos casos especiales se emplea la prueba de disolución de dos puntos. Esto generalmente se lleva a cabo con fármacos poco solubles en agua, a fin de asegurar el desempeño del producto “in-vivo”. De manera alternativa, puede emplearse un perfil de disolución con propósitos de control de calidad (6,8)

Cuando se quiere realizar una prueba de disolución de dos puntos, necesarios para reflejar con mayor exactitud las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, puede emplearse una prueba de disolución de dos niveles en fluido gástrico simulado con y sin pepsina o en fluido intestinal simulado con y sin pancreatina, a fin de evaluar la calidad del producto lote por lote, siempre y cuando se mantenga la bioequivalencia.

Con base en lo anterior a la fecha se considera que la disolución es un parámetro muy importante para el control de calidad de los medicamentos.

Así mismo, se sabe que para que un fármaco pueda ser absorbido es necesario que pase a través de las membranas, es por ello que en los últimos años se ha propuesto la siguiente clasificación biofarmacéutica tomando como base la solubilidad y permeabilidad de un fármaco(9):

- Caso 1: Fármacos con alta solubilidad - alta permeabilidad.
- Caso 2: Fármacos con baja solubilidad – alta permeabilidad.
- Caso 3: Fármacos con alta solubilidad – baja permeabilidad.
- Caso 4. Fármacos con baja solubilidad – baja permeabilidad.

Esta clasificación puede utilizarse como base para establecer especificaciones de disolución “in vitro” y puede asimismo proporcionar una base para predecir la probabilidad de obtener una correlación “in-vitro – in-vivo” exitosa. La solubilidad del fármaco se determina disolviendo la máxima dosis contenida en una forma farmacéutica en 250 mL de solución amortiguadora ajustada a un pH entre 1.0 y 8.0 Una sustancia farmacéutica se considera altamente soluble cuando el volumen de solución para solubilizar la dosis es menor o igual que 250 mL. Los

fármacos de alta permeabilidad son generalmente aquellos con un grado de absorción mayor de 90%.

Para aquéllos fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad en que dado que el tiempo del vaciamiento gástrico es de 15 min. a 20 min en condiciones de ayuno existe un tiempo medio de vaciamiento gástrico, en dónde el 85 % del fármaco se disuelve en HCL 0.1 N en que a los 15 minutos no tendrá problemas de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución a diferentes tiempos utilizando diferentes medios de disolución.

En el caso de fármacos de baja solubilidad / alta permeabilidad, la disolución del fármaco es el paso limitante para la absorción. Para aquéllos productos farmacéuticos que se encuentran en esta categoría, se recomienda realizar el perfil de disolución en diferentes medios de disolución. En cuanto a los fármacos de alta solubilidad / baja permeabilidad, la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es difícil de encontrar una prueba de disolución que permita reflejar lo que sucede "in vivo". Los fármacos de baja solubilidad / baja permeabilidad presentan problemas para su liberación de una forma farmacéutica y para su absorción por vía oral

2.3 Comparación de perfiles de disolución (6,7,8,9)

En fechas recientes, los perfiles de disolución han sido utilizados para evaluar los siguientes cambios:

- 1 Escalamiento
- 2 Cambios en el sitio de fabricación.
- 3 Cambios de componentes y composición.
- 4 Cambio en equipos y proceso.

Con el fin de demostrar el comportamiento de disolución entre los lotes que se comportan de forma similar conocidos como factor de diferencia y factor de similitud, los cuáles se muestran a continuación

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100$$

donde n es el número de puntos en el tiempo, R_t es el valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t , T_t es el valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t .

El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica de la raíz cuadrada recíproca de la suma del error cuadrado, y es una medición de la similitud en el porcentaje (%) de disolución entre las dos curvas (6,7):

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Se considera que las curvas son similares, cuando el valor de f_1 al aproximarse a cero y el valor de f_2 se acerca a 100. Por lo general, valores de f_1 de hasta 15 (0-15) y valores de f_2 mayores de 50 (50-100), aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, en consecuencia, del comportamiento de los productos de prueba y de referencia. Para el cálculo de f_2 se deben utilizar valores promedio del % disuelto de cada medicamento, siempre y cuándo el coeficiente de variación del primer tiempo de muestreo sea menor o igual a 20% y que los valores de % de CV. De subsiguientes tiempos sean menores o iguales al 10%. En caso de que la variabilidad sea mayor que la especificada sólo en el medicamento prueba se considera no similar. Si ambos tienen una variabilidad mayor, se debe utilizar otra prueba estadística.

Este método es modelo independiente y es el más adecuado para la comparación de perfiles de disolución cuando se cuenta con más de tres tiempos de muestreo. Como sugerencia adicional, también deberían considerarse las siguientes recomendaciones:

- Las mediciones de disolución de los lotes de prueba y de referencia deben realizarse exactamente en las mismas condiciones. Los tiempos de muestreo de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos.
- Sólo debe considerarse una medición después del 85% de disolución de ambos productos.
- Para permitir el uso de datos promedio, el porcentaje del coeficiente de variación en el

primer tiempo de muestreo no debe de rebasar el 20%, mientras que los otros puntos en el tiempo no deben ser mayores que el 10%.

- Los valores promedio de disolución para R_t pueden obtenerse ya sea de:
 1. El último lote de referencia.
 2. Los últimos dos ó más lotes de referencia consecutivamente fabricados.

- En casos en que la variación dentro del lote es mayor que 15% CV, se recomienda utilizar un método modelo independiente, para la comparación de perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:
 1. Determinar los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariable basadas en las diferencias de disolución inter-lotes con respecto a los lotes de referencia
 2. Estimar la distancia estadística multivariable entre las disoluciones promedio de prueba y de referencia.
 3. Comparar el límite superior del intervalo de confianza con el límite de similitud. El lote de prueba se considera similar al lote de referencia si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual que el límite de similitud.

2.4 Correlación “in vivo – in vitro” (10,11,12)

Productos con características de disolución equivalentes al estándar o a la forma de dosificación por comercializar. Los lotes futuros deberán ser equivalentes entre sí. Este enfoque puede verse como la verificación de los límites marcados en las especificaciones de disolución. Las especificaciones de disolución del producto se establecen utilizando un enfoque de mapeo, en el que se proporcionará la máxima probabilidad de asegurar la estabilidad, calidad y comportamiento del producto. Dependiendo de la cantidad de productos evaluados, el estudio de mapeo puede proporcionar información sobre las correlaciones “in-vitro – in-vivo” y/o sobre una relación de orden jerárquico entre los datos “in-vitro - in-vivo” (6,7)

El mapeo se define como un proceso para determinar la relación entre las variables de

fabricación críticas y una superficie de respuesta derivadas de un perfil de disolución “in-vitro” y de un conjunto de datos de biodisponibilidad “in-vivo”. Las variables de fabricación críticas incluyen cambios de formulación, proceso, equipo, materiales y métodos para el producto farmacéutico los cuales pueden afectar de manera significativa la disolución. La meta es desarrollar especificaciones de producto que aseguren la bioequivalencia de lotes futuros preparados dentro de los límites de especificaciones de disolución aceptables. Se dispone de varios diseños experimentales para estudiar la influencia de las variables de fabricación críticas en el comportamiento del producto. Uno de los enfoques para examinar y evaluar el proceso de mapeo incluye (6,7):

- Preparar dos o más formulaciones utilizando las variables de fabricación críticas para estudiar sus características de disolución “in-vivo”.
- Probar los productos con las características de disolución más rápidas y más lentas junto con el estándar o la forma de dosificación por comercializar en pequeños grupos de sujetos.

Además de las pruebas de control de calidad rutinarias, las pruebas de disolución comparativa se han empleado como sustituto de un estudio de bioequivalencia para una forma de dosificación determinada. Un perfil de disolución debe generarse y evaluarse utilizando los métodos descritos en la “comparación de perfiles de disolución”.

Para productos y fármacos de cinética lineal, el estudio de bioequivalencia puede realizarse con la potencia más alta, el cuál requerirá la prueba de perfil de disolución.

2.5 Aparatos y condiciones para llevar a cabo las pruebas de disolución (1,6,7,9,13,14).

A continuación se resumen los aparatos más utilizados y las condiciones necesarias para llevar a cabo esta prueba:

Los métodos más comunes para llevar a cabo las pruebas de disolución son:

- El método de canastilla (Aparato 1).
- El método de paleta (Aparato 2).

Estos dos métodos son simples, robustos, bien estandarizados y empleados para todas

las pruebas de disolución. Asimismo, tienen la suficiente flexibilidad para permitir la realización de pruebas de disolución a una variedad de productos farmacéuticos. Si es necesario, pueden considerarse otros aparatos, como el cilindro recíprocante (Aparato 3) y el sistema de celda de flujo (Aparato 4) descritos en la USP. Estas metodologías u otras alternativas / modificaciones deben considerarse sobre la base de su probada superioridad para un producto en particular. Estos aparatos pueden utilizarse con muestreo manual o con procedimientos automatizados. El equipo y la metodología de disolución deben incluir las instrucciones de operación relacionadas con el producto

Los aparatos 3 y 4 rara vez se utilizan para evaluar la disolución de productos farmacéuticos de liberación inmediata

El aparato 4 también puede adoptarse para un cambio en el medio de disolución durante la prueba de disolución

Medio de disolución. Las pruebas de disolución deben llevarse a cabo de ser posible, bajo condiciones fisiológicas, con el fin de poder interpretar los datos de disolución con respecto al comportamiento “in-vivo” del producto. Sin embargo, no es necesario usar la adherencia estricta al ambiente intestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deben basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia farmacéutica y en las condiciones ambientales a las que las formas de dosificación podrían exponerse para una posterior administración oral. El volumen del medio de disolución generalmente es de 500, 900 o 1000 mililitros.

Las condiciones “sink” son deseables pero no obligatorias. Para simular el fluido intestinal, debe emplearse un medio de disolución con un pH de 6.8. Un pH mayor debe justificarse caso por caso y, en general, no deberá exceder un pH de 8.0. Para simular fluido gástrico, debe utilizarse un medio de disolución con un pH de 1.2, sin enzima. La necesidad

de emplear enzimas debe evaluarse caso por caso. Experiencias recientes con cápsulas de gelatina indican que podría ser necesario utilizar enzimas (pepsina con fluido gástrico simulado y pancreatina con fluido intestinal) para disolver películas, de manera que se pueda disolver el fármaco. El uso del agua como un medio de disolución es una de las más empleadas para condiciones de la prueba de disolución debido al pH y la tensión superficial, aunque puede variar el medio de disolución debido a la influencia de los principios activos y excipientes. En el caso de los productos farmacéuticos insolubles o escasamente solubles en agua, se recomienda el uso de un agente tensoactivo. La necesidad de un agente tensoactivo deberá justificarse. No se recomienda el uso de un medio hidroalcohólico.

Las pruebas de disolución deben llevarse a cabo en condiciones moderadas, empleando el método de canastilla a 50/100 r.p.m. ó el método de paleta a 50/75 r.p.m., en intervalos de 15 minutos, para generar un perfil de disolución. Para productos de rápida disolución, puede ser necesario generar un perfil adecuado haciendo un muestreo en intervalos de 5 o 10 minutos. Para productos farmacéuticos que se disuelven rápidamente y que son altamente solubles, una especificación de disolución de un solo punto de 85% ($Q=80\%$) en 60 minutos o menos es suficiente como prueba de control de calidad rutinaria para asegurar la uniformidad de lote a lote. Para fármacos de lenta disolución o poco solubles en agua, se recomienda una especificación de disolución de dos puntos, uno a los 15 minutos para incluir un rango de disolución y el otro en un momento posterior (30, 45 o 60 minutos) a fin de caracterizar la calidad del producto. Se espera que el producto cumpla con las especificaciones de disolución a lo largo de su vida de anaquel. Si las características de disolución del producto farmacéutico cambian con el tiempo, entonces la decisión de si las especificaciones deben alterarse o no dependerá de la evaluación de la bioequivalencia del lote piloto. Para demostrar la equivalencia de lote a lote del producto después del escalamiento, los perfiles de disolución deben permanecer comparables a aquellos del lote aprobado o a los del lote o lotes de pruebas

clínicas piloto.

Temperatura. Las pruebas deberán realizarse a 37 ± 0.5 °C. El uso del aparato 3 permite cambiar con facilidad el medio.

pH. El método de canastilla y paleta puede utilizarse para realizar pruebas de disolución en las que utilizan medios con pH diferente.

Agitación. En general, deben mantenerse condiciones de agitación moderadas durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y detectar productos con un pobre comportamiento.

Calibración. Estos deberán calibrarse al menos dos veces al año o bien cuando se cambia de lugar el equipo. En algunos casos, un cambio de canastilla a paleta o viceversa puede requerir calibración.

Todos los productos y formulaciones farmacéuticas son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y requerirá desgasificación.

2.6 Calificación del aparato y validación de la metodología de disolución: (1,2,7)

Para calificar el aparato y validar la metodología de disolución se requiere llevar a cabo las siguientes pruebas:

1. Prueba de adecuabilidad del sistema utilizando calibradores.
2. Desgasificación.
3. Validación entre los procedimientos manual y automático.
4. Validación del método analítico para cuantificar el fármaco en el medio de disolución a ser empleado.

Esto debe incluir todos los pasos y procedimientos apropiados de la validación de métodos analíticos.

2.7 Uso de la prueba de perfil de disolución en México y medicamentos genéricos (25):

En México fue hasta 1997, en que el Congreso aprobó las reformas que marcarían las pautas para los medicamentos al introducir en la legislación la obligatoriedad de la

denominación genérica para el uso, comercialización y prescripción.

Precisamente en Junio de 1997 la Secretaría de Salud creó la Norma de emergencia NOM-EM-003-SSA-1-1998 siendo publicada en el diario oficial del 25 de Marzo de 1998. En donde se establecieron los criterios y requisitos de las pruebas, para demostrar la intercambiabilidad y requisitos que deberán sujetarse los laboratorios terceros autorizados para la realización de las pruebas. Posteriormente la Norma de Emergencia fue sustituida por la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1-1998 publicada en el Diario Oficial el día 26 de Enero de 1999 demostrando la intercambiabilidad de medicamentos, cuya versión fue modificada el 7 de Mayo de 1999

A continuación se presentan la lista de formas farmacéuticas sólidas que requieren de la prueba de perfil de disolución para demostrar su intercambiabilidad:

- Acido acetilsalicílico, Acido ascórbico, Acido fólico, Alopurinol, Ambroxol, Bromhexina, Bezofibrato, Butiliosima, Clortalidona, Dimenhidrinato, Fenazopiridina, Furosemida, Indometacina, Ketoprofeno, Loratadina, Metamizol, Metocarbamol, Naproxeno, Omeprazol, Paracetamol, Ranitidina, Sulindaco.

2.8 Monografía de la glibenclamida (16,17,18,25)

- Propiedades químicas de la glibenclamida:

Estructura:

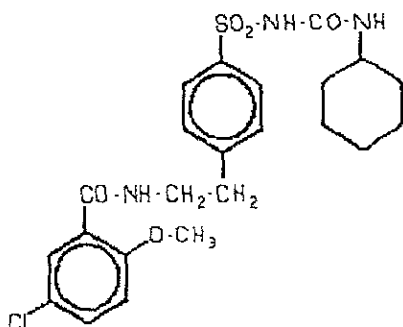


Figura No.2 Estructura Química de la Glibenclamida

- Nombres químicos:
 - 5-Cloro-N-[2-[4-[[[(ciclohexilamino)carbonil]amino]sulfonyl]fenil]etil]-2-metoxibenzamida.
 - 1-[[p-[2-(5-cloro-o-anisamido)etil]fenil]sulfonyl]-3-ciclohexilurea
 - N-[4-(β-(2-metoxi-5-clorobenzamido)-etil)-benzosulfonyl]-N'-ciclohexilurea
 - N'-[4-[β-(2-metoxi-5-clorobenzamido)etil]-benzenosulfonyl]-N2-ciclohexilurea.
 - 1-[4-[2-(5-Cloro-2-metoxibenzamido)etil]bencensulfonyl]-3-ciclohexilurea
- Sinónimos: Glibenclamida; Gliburida, Glicbenzycclamada
- Nombres comerciales: Daonil; Diaβeta; Euglucon; Libam1; Malix; Miglucon.
- Fórmula condensada: C₂₃ H₂₈ Cl I N₃ O₅ S
- Peso Molecular: 494.01 g / mol.
- Punto de fusión: De 169° a 170°; así como también está reportado de 172° a 174°.
- Solubilidad: Ligeramente soluble en agua y éter, soluble en solventes Orgánicos, ligeramente soluble en alcohol. Se disuelve en soluciones alcalinas.
- Constante de disociación (pKa): 5.3
- Espectro al UV: En 0.01 de HCl en metanol muestra máximos de 229.4 nm (A=600), 275 nm (A=29.6) y 300.4 nm (A=63.5). En NaOH 0.1 M, el espectro muestra un máximo de 226 nm (A=480), 274 nm (A=23) y 300 nm (A=53). Ver figura 3.

2.9 Farmacología (16,19).

En contraste con los estudios sistémicos que condujeron al aislamiento de la insulina, las sulfonilureas se descubrieron de manera accidental. En 1942, Janbon y colaboradores notaron que algunas sulfonilureas causaban hipoglucemia en animales de experimentación, por lo que la 1-butil-3-sulfonilurea (carbutamida) se convirtió en la primera sulfonilurea útil en el tratamiento de la diabetes. Más tarde este fármaco se abandonó debido a las reacciones adversas sobre la médula ósea. A principio de 1950, se utilizó la tolbutamida, en sujetos con diabetes no insulodependientes. Desde esa época se han usado unos 20 compuestos de esta clase en todo el mundo.

Los miembros de este grupo de medicamentos son arilsulfonilureas sustituidas. Difieren por sustituciones en la posición -para- del anillo benceno, y en un residuo de nitrógeno de la mitad de urea. El primer grupo de las sulfonilureas incluye tolbutamida, acetohexamida, tolazamida y clorpropamida. Con lo que respecta al segundo grupo estos son la gliburida[glibenciamida], glipizida y gliclazida los cuales son mucho más potentes que los fármacos del primer grupo.

La concentración de receptores de insulina aumenta en monocitos, adipocitos y eritrocitos en personas con diabetes no insulodependientes que reciben hipoglucemiantes orales. Las sulfonilureas aumenta el efecto de la insulina en células en cultivo y estimula la síntesis de transportadores de glucosa. También se ha demostrado que suprimen la gluconeogénesis hepática; de cualquier modo, no está claro si éste es un efecto directo del medicamento o un reflejo del aumento de la sensibilidad a la insulina. Aún cuando es posible demostrar acciones extra-pancreáticas de las sulfonilureas, tienen importancia clínica menor en la terapéutica de individuos con diabetes no insulodependientes.

FARMACODINAMIA (16,17,20,21).

La glibenclamida reduce valores de glucosa en sangre, mediante la estimulación de la liberación de insulina por células beta funcionales en el páncreas. Después de la administración prolongada, los efectos hipoglucémicos del fármaco se relacionan con efectos extrapancreáticos, incluyendo posiblemente reducción de la producción basal de glucosa hepática y aumento de la sensibilidad periférica a la insulina. Esto último resulta por el aumento del número de receptores de insulina o por cambios en los acontecimientos subsecuentes a la unión de insulina.

La administración aguda de sulfonilurea a pacientes con diabetes no insulodependientes aumenta la liberación de insulina desde el páncreas. Las sulfonilureas también pueden incrementar las cifras de insulina al reducir la depuración de la hormona en el hígado. En el transcurso de los meses iniciales de la terapéutica con sulfonilurea, hay aumento de las concentraciones plasmáticas de insulina en ayuno, así como de las respuestas con insulina ante exposición a glucosa por vía oral. Con la administración crónica, la insulina conserva cifras plasmáticas reducidas de glucosa, lo cual permite que la insulina circulante tenga efectos más pronunciados sobre tejidos blandos, y con el hecho de que la hiperglucemia crónica en sí altera la secreción de insulina.

FARMACOCINÉTICA (16,17,20,21).

Después de ser administrado por vía oral, la glibenclamida se absorbe casi completamente en el tracto gastrointestinal. Su acción inicia dentro de las primeras dos horas; mientras que los efectos hipoglucémicos máximos se presentan después de 3 a 4 horas. Los alimentos disminuyen su absorción.

El 99 % de la glibenclamida se encuentra unida a proteínas plasmáticas. El volumen de distribución es de 0.20 ± 0.11 L/Kg.

La glibenclamida se metaboliza completamente por el hígado a metabolitos inactivos.

Se han identificado dos metabolitos hidrolizados y un tercero no especificado que carece de actividad hipoglucemiante significativa.

Su concentración plasmática máxima se alcanza a las 2 ó 4 horas posteriores a su administración.

El 72% de la dosis se excreta por heces y el 23 % se excreta por urina.

El tiempo de vida media promedio es de $4-10 \pm 1$ horas (22).

CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES (20,23).

La glibenclamida está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad conocida a sulfonilureas ó tiacidas y en aquellos con células beta pancreáticas no funcionales. No se usará en personas con quemaduras, acidosis, coma diabético, infección grave, traumatismo intenso o en pacientes que requieran cirugía mayor, ya que estos trastornos de estrés fisiológico intenso requieren insulina para el control adecuado de la glucemia.

La glibenclamida deberá ser usada con precaución en pacientes con insuficiencia hepática o renal y en aquellos con deterioro de la función suprarrenal, hipofisiaria o tiroidea.

INTERACCIONES (16,21,23).

El uso conjunto de glibenclamida con alcohol puede producir náusea, vómito, calambre abdominales y cefalea. Su uso con anticoagulantes aumenta los valores plasmáticos de ambos fármacos, y después de un tratamiento continuo los niveles plasmáticos y el efecto anticoagulante. Se puede reducir el uso de cloranfenicol, guanetidina, insulina, inhibidores de la MAO, salicilatos o sulfonamidas puede aumentar el efecto hipoglucémico desplazando la glibenclamida de sus sitios de unión a las proteínas.

El uso simultáneo de glibenclamida con fármacos bloqueadores adrenérgicos beta puede aumentar el riesgo de hipoglucemia, enmascarar los síntomas de aumento de pulso y de presión arterial, prolongando sus efectos bloqueando la gluconeogénesis.

En el caso del tabaquismo se aumenta la liberación de corticosteroides, por lo que los fumadores requerirá una dosis más altas de glibenclamida.

ADMINISTRACIÓN Y DOSIS (16,17,21).

1.- La dosis diaria inicial de la glibenclamida es de 2.5 a 5 mg, en tanto no se recomienda dosis diarias mayores de 20 mg. En general la terapia con las sulfonilureas debe guiarse por la respuesta del paciente en una forma individual, que ha de vigilarse con frecuencia.

2.- Algunos pacientes que toman glibenclamida pueden controlarse con eficacia, bajo el régimen de una vez al día, en tanto que otros responden mejor en dosis fraccionadas.

La glibenclamida tiene efecto diurético, que puede ser útil en pacientes con insuficiencia cardíaca o cirrosis.

3 - Para mejorar el control en pacientes se administre el fármaco dos veces al día, generalmente antes del desayuno y cena.

La dosis letal media (oral) en ratas y ratones es de hasta 15 g/Kg. Mientras que la dosis letal media (intraperitoneal) en ratas es de 6.3 a 8.4 g/Kg. Su duración de acción es de 24 horas.

USOS (16,17,21).

Para el tratamiento de la diabetes mellitus no insulodependientes (tipo 2), cuándo los niveles de glucosa sanguínea no puedan ser controlados adecuadamente a través de la dieta, ejercicio físico y reducción de peso.

III. PARTE EXPERIMENTAL.

3.1 Selección de productos.

Para el estudio, se seleccionaron 10 lotes, conteniendo 5 mg de glibenclamida como único principio activo, los cuáles fueron adquiridos directamente en las farmacias de similares a excepción del producto del IMSS, el cuál fue donado por el mismo. En la tabla 1 se presentan los lotes estudiados.

A cada lote se le asignó una clave, la cuál fue empleada durante todo el estudio.

PRODUCTOS FARMACÉUTICOS QUE SE UTILIZARON DURANTE EL ANÁLISIS. (GLIBENCLAMIDA).

Tabla 1. Productos de glibenclamida en el que se realizó el estudio de disolución.

Condición	Proveedor	Fecha de caducidad	Presentación al público
líder	Lakeside	1/Ene/2002	Caja c/ 50 tabs.
líder	Lakeside		Caja c/ 50 tabs.
Similar azul	Chemia	11/Nov/00	Caja c/ 50 tabs.
Similar azul	BEST S.A.	08/Jun/2002	Frasco c/ 50 tabs
Similar rojo	Ind Química Farm. Americanas	14/Ene/2001	Caja c/ 50 tabs.
Aurrera	Valdecasas	12/Ene/02	Frasco c/ 50 tabs.
Aurrera	Valdecasas	23/Feb/02	Frasco c/ 50 tabs.
IMSS	Bruluart	16/Feb/01	Envase c/ 50 tabs
Genérico I	Silanes	27/Oct/2001	Caja c/ 50 tabs.
Genérico I	Silanes	14/Feb/2002	Caja c/ 50 tabs

3.2 Control de calidad

3.2.1 Pruebas realizadas de control de calidad (1,16,24,26,27).

- Ensayo de Identidad
- Uniformidad de contenido.
- Valoración
- Tiempo de desintegración.
- Porcentaje de Friabilidad.
- Dureza.
- Variación de peso.

3.2.2 Reactivos.

Sustancia de referencia de glibenclamida. Con 99.95% de pureza.

Ácido clorhídrico. J. T. Baker.

Metanol anhidro. J. T. Baker.

Agua destilada.

Agua deionizada.

3.2.3 Equipo

Balanza analítica. Sartorius, modelo A210P, serie-40040065.

Espectrofotómetro. Shimadzu UV-1601, modelo-UV1601, serie-60121R.

Friabilizador ELECSA MOD. FE 30 A

Probador de dureza F P.I. T.N 112008 SICOMA Schleunger.

Desintegrador ELECSA MOD. FE 30 A.

3.2.4 Soluciones.

HCl 0.1 M en MeOH (análisis químico). En un matraz volumétrico de 1000 ml, colocar 8 ml de agua, y adicionar 8.5 ml de ácido clorhídrico, aforar con metanol.

Solución del estándar de glibenclamida para el análisis químico. Pesar 10 mg de la sustancia de referencia a un matraz volumétrico de 100 ml. Agitar manualmente por 5 minutos con 5 ml de HCl 0.1 en metanol, y llevar a volumen con HCl 0.1 en metanol. Obteniendo una concentración final de 100 µg / ml.

3.2 Metodología para las prueba de control de calidad.

3.2.2 Ensayo de identidad.

- Preparación de la solución de referencia
Se pesaron 10 mg de Sustancia de referencia de glibenclamida y se aforó a 100 mL, con solución 0.1 M de HCl en metanol, para obtener una concentración final de 100 µg / ml.
- Preparación de la solución de la muestra
Moler hasta polvo fino no más de 20 tabletas de glibenclamida, en el que se peso el polvo obtenido para obtener una cantidad equivalente a 20 mg de glibenclamida, se transfirió a un vaso de precipitados de 100 mL, se agregaron 40 mL de solución 0.1 M de HCl en metanol, se calentó ligeramente durante 3 minutos y se centrifugó durante 5 minutos. El líquido

sobrenadante se separó con una pipeta “pasteur” pasándolo a un matraz volumétrico de 200 mL, se repitió la extracción con 3 porciones de 20 mL de solución 0.1 M de HCl en metanol. Se reunieron los extractos combinados y se llevó al aforo con 0.1M de HCl en metanol, para obtener una concentración final de 100 µg / mL

El espectro al UV de la muestra, deberá corresponder la solución de referencia, utilizando celdas de 1 cm y solución 0.1 M de HCl en metanol como blanco de ajuste.

3.3.2 Uniformidad de contenido.

- Preparación de la solución de referencia.

Pesar 10 mg de la sustancia de referencia de glibenclamida y aforar a 100 ml con solución 0.1 M de HCl en metanol, para obtener una concentración final de 100 µg / mL

- Preparación de la solución de la muestra.

Pesar 10 tabletas y sacar el peso promedio. Posteriormente a cada una de las tabletas pasarlas a un vaso de precipitados de 100 mL, agregar 10 mL de 0.1 M de HCl en metanol, calentar ligeramente por 3 minutos, centrifugar durante 5 minutos y separar el líquido sobrenadante. Pasar el líquido sobrenadante a un matraz volumétrico de 50 mL. Repetir la extracción en 3 porciones de 10 mL cada una, con la solución de 0.1 de HCl en metanol. Reunir los extractos combinados en el mismo matraz y llevar al aforo con 0.1 de HCl en metanol, y agitar, para obtener una concentración final de 100 µg / mL

- Procedimiento.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm, a la longitud de onda máxima absorbancia de 300 nm, utilizando la solución de 0.1 M de HCl en metanol como blanco de ajuste.

- Cálculo

Para obtener el porciento de glibenclamida, se utiliza la siguiente ecuación:

$$\frac{\text{Abs Muestra}}{\text{Abs. Std.}} \times \frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times \frac{50 \text{ ml}}{\text{Peso tab.}} \times \frac{\text{Peso promedio}}{5 \text{ mg}} \times 100$$

- Especificaciones.

No debe contener menos de 85 % y más del 115 % de la cantidad de C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, indicada en el marbete. El coeficiente de variación no deberá diferir en más del 6.0 %

3.3.3 Valoración

- Solución de referencia

Pesar 10 mg de Sustancia de referencia de glibenclamida y aforar a 100 ml, con solución 0.1 M de HCl en metanol y agitar, para obtener una concentración final de 100 µg / ml.

- Solución de la muestra

Pulverizar finamente las tabletas y pesar una cantidad de polvo equivalente a 20 mg de glibenclamida, pasar a un vaso de precipitados de 100 mL, agregar 40 mL de solución 0.1 M de HCl en metanol, calentar ligeramente durante 3 minutos y centrifugar durante 5 minutos. Separar el líquido sobrenadante con una pipeta "pasteur" pasándolo a un matraz volumétrico de 200 mL, repetir la extracción en 3 porciones de 20 mL cada una, con solución 0.1 M de HCl en metanol, reunir los extractos combinados en el mismo matraz y llevar al aforo con 0.1 M de HCl en metanol y aforar, para obtener una concentración final de 100 µg / mililitro.

- Procedimiento.

Determinar las absorbancias de ambas soluciones en celdas de 1 cm, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 300 nm, utilizando solución de 0.1 M de HCl en metanol como blanco de ajuste.

- Cálculo.

Para obtener el porcentaje de glibenclamida se utiliza la siguiente ecuación

$$\frac{\text{Abs. Muestra}}{\text{Abs. Std.}} \times \frac{10 \text{ mg}}{100 \text{ ml}} \times \frac{200 \text{ ml}}{\text{Peso Mta.}} \times \frac{\text{Peso promedio}}{5 \text{ mg}} \times 100$$

- Especificaciones.

No debe contener menos del 90% y más del 110% de la cantidad de C₂₃H₂₈ClN₃O₅S, indicada en el marbete.

3.3.4 Desintegración

- Procedimiento

Colocar las 6 tabletas en cada uno de los cilindro correspondiente a cada una de las tabletas. Al mismo tiempo accionar el equipo y tomar el tiempo hasta que la ultima tableta pierda su forma original, el medio utilizado en el que se sumergirán las tabletas será agua destilada, a una temperatura de 37 °C en un volumen de 600 ml en el vaso correspondiente al equipo. El tiempo máximo de desintegración será de 15 minutos para las 6 tabletas.

3.3.5 Friabilidad

- Procedimiento.

Pesar con exactitud 10 tabletas, colocarlas en el friabilizador, el cuál se dejó funcionando durante 3 minutos (25 rpm x 4 minutos). Una vez transcurrido el tiempo se volvió a pesar con exactitud las tabletas, calculando el porcentaje de pérdida por abrasión, tomando el 100 % el peso inicial.

- Cálculo.

$$\frac{\text{Peso inicial} - \text{Peso final}}{\text{Peso inicial}} \times 100$$

- Especificaciones.

Para esta prueba la pérdida de peso no deberá ser mayor del 1%

3.3.6 Dureza

- Procedimiento.

Colocar cada una de las tabletas en el durómetro, hasta completar 10 tabletas, midiendo la fuerza en Kp.

3.4 Estudio de perfil de disolución para tabletas de glibenclamida.

3.4.1 Reactivos.

Sustancia de referencia de glibenclamida. Con 99.95% de pureza.

Ácido clorhídrico. J. T. Baker.

Hidróxido de sodio, 98.8 %. J.T. Baker.

Ácido bórico J. T Baker.

Cloruro de potasio. J. T. Baker.

Agua destilada.

Agua deionizada.

3.4.2 Equipo.

Balanza analítica. Sartorius, modelo A210P, serie-40040065.

Espectrofotómetro Shimadzu UV-1601, modelo-UV1601, serie-60121R.

Potenciómetro

Disolutor. Vankel VK. 7000.

3.4.3 Soluciones:

- Medio de disolución: *Solución amortiguadora de boratos 0.05 M, pH=9.5*
Pesar 3.0925 g de ácido bórico y 3.7275 g de KCl y aforar con agua a 1 litro. De esta solución pasar 125 ml a un matraz aforado de 2000 ml, y agregar 86 ml de NaOH 0.05 M, ajustar pH si es necesario.
- *NaOH 0.05 M (medio de disolución)*. Pesar 0.2 g de NaOH y aforar con agua a 1 litro.
- *Solución Stock de glibenclamida*. Pesar 20 mg de la sustancia de referencia colocar en un matraz volumétrico de 100 ml. Agregar 5 ml de metanol anhidro y sonicar por 10 minutos. Llevar a volumen con medio de disolución (buffer de boratos 0.05 M, pH=9.5) y mezclar.

3.4.4 Método Analítico para cuantificar glibenclamida en solución amortiguadora de boratos 0.01 N pH=9.5

Validación del método para cuantificar la glibenclamida en el medio de disolución.

Peso teórico del estándar de glibenclamida (Solución Stock) = 20.01 mg

3.4.5 Linealidad del sistema.

Se preparó una curva de calibración en el rango de concentraciones de 1 – 12 µg/ml
Preparación de la curva de calibración:

Solución Stock = (20 mg / 100 ml).

Pureza del estándar = 99.95 %

Peso equivalente = 20.01 mg de glibenclamida.

Concentración = 200.1 µg/ml.

λ = 227.00 nm.

Blanco = Medio de disolución.

Calcular = Pendiente, ordenada al origen y coeficiente de correlación

Tabla 2. Pesos y diluciones para la curva estándar de glibenclamida en un método espectrofotométrico.

Conc. ($\mu\text{g} / \text{ml}$).	Alícuota. (ml).	Aforo (ml).	Cantidad (μg).	% Real.
1	0.5	100	100	10
2	1.0	100	200	20
4	1.0	50	200	40
6	3.0	100	600	60
8	2.0	50	400	80
10	5.0	100	1000	100
12	3.0	50	600	120

3.4.6 Precisión del sistema.

Precisión intra-análisis Se prepararon varias curvas de calibración a las mismas concentraciones que las empleadas para determinar la linealidad del método. Las curvas se prepararon en diferentes días, bajo las mismas condiciones, utilizando el método espectrofotométrico a una longitud de onda de 227.0 nm. Para cada una de las concentraciones de la curva de linealidad se calculo el coeficiente de variación.

3.4.7 Estabilidad de la muestra a temperatura y luz ambiente.

Con el fin de comprobar que durante la prueba de perfil de disolución, la glibenclamida se mantiene estable, se prepararon soluciones a 2, 8 y 12 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Las cuáles se mantuvieron a temperatura ambiente durante un tiempo de 6 horas y una última a 48 horas. Las muestras se leyeron cada hora durante las siguientes 6 horas y posteriormente a las 48 horas. Se uso como blanco el medio de disolución. En el que con los datos obtenidos se calculó el coeficiente de variación

3.4.8 Influencia del filtro.

Para determinar la influencia del filtro se utilizaron filtros con diferente tamaño de poro las cuales se leyeron a 227.0 nm. Se preparó a partir de una solución estándar de 200.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ soluciones de 4 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 8 $\mu\text{g}/\text{mL}$. De cada una se separó una parte que no se filtro y por medio de una jeringa con muestreador se determinaron las absorbancias antes y después del filtrado.

El filtro utilizado es de teflón con 2.5 μm de poro, limpio y seco.

3.4.9 Especificidad del método

Para llevar a cabo esta prueba, se colocó una tableta de glibenclamida en un matraz volumétrico de 50 mL agitando con vortex, se aforó con la solución amortiguadora de boratos 0.01 N a pH=9.5 de esta solución pasar una alícuota de 10 mL a un matraz aforado de 100 mL, aforar con medio de disolución y agitar, para obtener una concentración de 10 µg/mL. Se realizó un barrido de 190.0 nm - 350.0 nm y se comparó con el espectro obtenido al leer la solución estándar. Esta solución estándar se preparó, pesando 20 mg de glibenclamida en un matraz aforado de 200 mL aforar con medio de disolución, de esta solución tomar una alícuota de 10 mL y llevar al aforo a 100 mL con medio de disolución. De esta forma se tendrá la misma concentración tanto para el estándar como para la muestra. Usando como blanco el medio de disolución.

3.5 Estudio del perfil de disolución.

3.5.1 Soluciones:

Medio de disolución: *Solución amortiguadora de boratos 0.05 M, pH=9.5*

Pesar 3.0925 g de ácido bórico y 3.7275 g de KCl y aforar con agua a 1 litro. De esta solución pasar 125 mL a un matraz aforado de 2000 mL, y agregar 86 mL de NaOH 0.05 M, ajustar pH si es necesario.

NaOH 0.05 M (medio de disolución). Pesar 0.2 g de NaOH y aforar con agua a 1 litro

Solución Stock de glibenclamida Pesar 20 mg de la sustancia de referencia colocar en un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 5 mL de metanol anhidro y sonicar por 10 minutos. Llevar a volumen con medio de disolución (buffer de boratos 0.05 M, pH=9.5) y mezclar.

3.5.2 Prueba de disolución

La Prueba de disolución se llevo a cabo de acuerdo a lo especificado en el Primer Suplemento de la USP-NF XXIII. (Es una prueba no oficial para la USP, pero es una prueba recomendada por la FDA) con las siguientes condiciones (14):

Medio Solución amortiguadora de boratos 0.05 M, pH=9.5

Volumen 500 mL.

Aparato: Paletas.

Velocidad: 75 r p m.

Tiempo para el perfil: 15, 30, 45 y 60 minutos. (Se le aumento el tiempo a los 5 min. y 10 min.)

Temperatura: 37 +/- 0.5 °C

Método: Espectrofotométrico a 227.0 nm.

3.5.2.1 El perfil de disolución se llevó a cabo de la siguiente manera:

- Preparar el medio de disolución (solución amortiguadora de boratos 0.05 M, pH=9.5) desgasificar al vacío 10 veces. Colocar 500 mL en cada uno de los 6 vasos disolutores.
- Encender el equipo aproximadamente 30 minutos antes de la primera prueba del día, programarlo para que la temperatura del medio se caliente a (37 +/- 0.5 °C).
- Preparar 6 jeringas de 10 mL succionadoras con los filtros de papel, y una jeringa sin filtro, a ser utilizada para reconstituir el medio a cada uno de los vasos disolutores.
- Tomar muestras de 10 mL. Colocar las tabletas en cada uno de los vasos a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos. Reconstituir el volumen a 37 °C con el medio de disolución.
- Una vez concluida la prueba se procede a realizar la lectura en el Espectrofotómetro a una longitud de onda de 227.0 nm, tanto de las muestras de la curva como cada una de las muestras del perfil a los diferentes tiempos y para cada uno de los vasos disolutores.
- Interpolan los valores de absorbancia en una curva patrón preparado el mismo día de análisis
- Calcular el tiempo medio de disolución ($t_{50\%}$) y el tiempo medio de disolución (TMD).

IV RESULTADOS.

4.1 Análisis químico.

Los resultados correspondientes al análisis químico se muestran en la tabla No. 3.

Tabla No.3 Resultados de pruebas analíticas y físicas realizadas para tabletas conteniendo 5 mg de glibenclamida.

Prod	Apariencia	Peso promedio	Desintegración	Friabilidad	Dureza	Identificación	Unif. de Contenido	Valoración
A Lake	Tableta oval, color blanca, borde biselado, ranurada de ambos lados y grabada de ambos lados con BM y EU	$\text{Prom} = 0.1589 \text{ g}$ $\text{D.S.} = 1.5 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 0.97 \%$	1 min 50 seg	0 %	$\text{Prom} = 7.9 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 6.7 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 97.80 \%$ $\text{C.V.} = 4.5 \%$	$\text{Prom} = 100.11 \%$ $\text{C.V.} = 1.27$
B Lake	Tableta oval, color blanca, borde biselado, ranurada de ambos lados y grabada de ambos lados con BM y EU	$\text{Prom} = 0.1598 \text{ g}$ $\text{D.S.} = 1.4 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 0.88 \%$	1 min. 45 seg	0 %	$\text{Prom} = 7.5 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 6.2 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 96.13 \%$ $\text{C.V.} = 2.6 \%$	$\text{Prom} = 101.01 \%$ $\text{C.V.} = 0.97$
C Sil	Tableta redonda, color verde, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa.	$\text{Prom} = 0.8114 \text{ g}$ $\text{D.S.} = 1.4 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 1.74 \%$	1 min. 55 seg	0.12 %	$\text{Prom} = 5.4 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 13.71 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 96.32 \%$ $\text{C.V.} = 0.83 \%$	$\text{Prom} = 95.15 \%$ $\text{C.V.} = 1.21$
D Sil.	Tableta redonda, color verde, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa	$\text{Prom} = 0.7933 \text{ g}$ $\text{D.S.} = 9.1 \times 10^{-4}$ $\text{C.V.} = 1.15 \%$	1 min. 46 seg.	0 %	$\text{Prom} = 5.3 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 12.71 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 94.13 \%$ $\text{C.V.} = 1.91 \%$	$\text{Prom} = 93.51 \%$ $\text{C.V.} = 0.50$
E Best.	Tableta redonda, color blanca, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa	$\text{Prom} = 0.2015 \text{ g}$ $\text{D.S.} = 1.8 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 0.93 \%$	4 min. 8 seg	0.25 %	$\text{Prom} = 8.0 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 17.42 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 97.91 \%$ $\text{C.V.} = 1.54 \%$	$\text{Prom} = 94.16 \%$ $\text{C.V.} = 0.58$
F Che mia.	Tableta redonda, color blanca, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa.	$\text{Prom} = 0.1601 \text{ g}$ $\text{D.S.} = 2.3 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 1.44 \%$	5 min. 30 seg	0.12 %	$\text{Prom} = 8.4 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 11.44 \%$	Corresp Al estándar	$\text{Prom} = 97.50 \%$ $\text{C.V.} = 1.33 \%$	$\text{Prom} = 97.57 \%$ $\text{C.V.} = 0.29$
G Ind. Qui Ame	Tableta redonda, color blanca, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa.	$\text{Prom} = 0.9854 \text{ g}$ $\text{D.S.} = 5.4 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 5.5 \%$	47 seg	0.20 %	$\text{Prom} = 3.4 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 14.8 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 101.08 \%$ $\text{C.V.} = 3.5 \%$	$\text{Prom} = 98.65 \%$ $\text{C.V.} = 0.11 \%$

H,I Vald	Tableta redonda, color blanca, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa.	$\text{Prom} = 0.9972 \text{ g}$ $\text{D.S} = 4.1 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 4.16 \%$	9 min. 16 seg.	0.59 %	$\text{Prom} = 2.9 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 12.13 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 97.22 \%$ $\text{C.V.} = 2.33 \%$	$\text{Prom.} = 96.36 \%$ $\text{C.V.} = 0.88 \%$
J,K Vald	Tableta redonda, color blanca, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa.	$\text{Prom} = 0.1016 \text{ g}$ $\text{D.S} = 5.8 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 5.70 \%$	9 min. 32 seg	0.52 %	$\text{Prom} = 2.5 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 12.29 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 99.40 \%$ $\text{C.V.} = 2.4 \%$	$\text{Prom.} = 97.98 \%$ $\text{C.V.} = 0.83 \%$
L Brul	Tableta redonda, color blanca, borde biselado, ranurada de un lado y del otro lisa	$\text{Prom} = 0.9874 \text{ g}$ $\text{D.S} = 4.7 \times 10^{-3}$ $\text{C.V.} = 5.60 \%$	9 min. 56 seg	0.58 %	$\text{Prom} = 2.8 \text{ Kp}$ $\text{C.V.} = 14.29 \%$	Corresp. Al estándar	$\text{Prom} = 98.89 \%$ $\text{C.V.} = 2.01 \%$	$\text{Prom.} = 96.36 \%$ $\text{C.V.} = 0.88 \%$

* La letra de origen corresponde a los perfiles de disolución.

4.2 Validación del perfil de disolución:

En la tabla No.4 se muestran los resultados de linealidad del sistema y en la figura

No. 2 se muestra la gráfica correspondiente.

□ Tabla No. 4 Linealidad del método analítico.

Conc. ($\mu\text{g/mL}$).	Abs. (1)	Abs. (2)	Abs. (3)	Promedio	D.S
2	0.103	0.098	0.100	0.1003	2.51×10^{-3}
4	0.202	0.196	0.200	0.1993	3.05×10^{-3}
6	0.300	0.299	0.297	0.2987	1.52×10^{-3}
8	0.400	0.389	0.393	0.394	5.56×10^{-3}
10	0.502	0.492	0.494	0.496	5.29×10^{-3}
12	0.593	0.588	0.590	0.5903	2.51×10^{-3}
Pendiente	0.0493	0.0490	0.0489		
Ord. al origen	5.0×10^{-3}	8.66×10^{-4}	2.86×10^{-3}		
Coef. Correlación	0.9999	0.9998	0.9999		

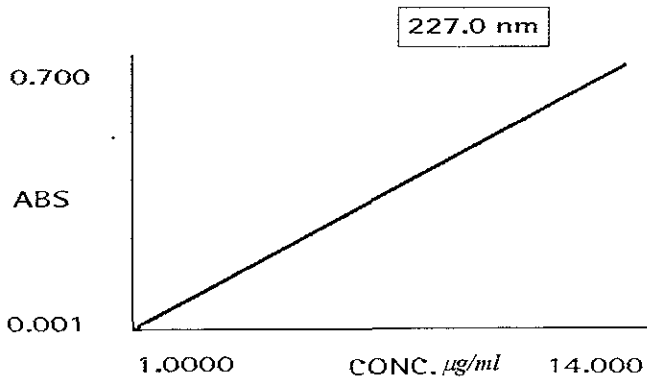


Figura No. 2 Linealidad del método analítico para cuantificar glibenclamida en solución de boratos 0.05 N, pH=9.5

Con el fin de determinar el error estándar de la regresión y el error relativo de la regresión se calcularon los siguientes valores:

Σx (sumatoria de datos en x) = 126

Σy (sumatoria de datos en y) = 6.236

Σx^2 (sumatoria de datos al cuadrado en x) = 1092

Σy^2 (sumatoria de datos al cuadrado en y) = 2.66641

Σxy (sumatoria del producto concentración-respuesta obtenida para cada par de datos) = 53.958

n (número de diluciones) = 6

Promedio de valores en y = 0.3464

Ord. origen (B) = 2.91×10^{-3}

Pendiente (m) = 0.0490

Coef. Correlación = 0.99979

Una vez obtenidos estos valores se determinó el error estándar y relativo, de acuerdo con las siguientes fórmulas.

$$\text{Error estándar de la regresión} = \sqrt{\Sigma y^2 - B \Sigma y - m \Sigma xy / n - 2}$$

$$\text{Error relativo de la regresión} = \frac{\sqrt{\Sigma y^2 - B \Sigma y - m \Sigma xy / n - 2}}{\text{Promedio de } y} \times 100$$

Error estándar de la regresión (< 0.02) = 7.12×10^{-3}

Error relativo de la regresión ($< 3\%$ método y $< 2\%$ sistema) = 2.05 %

En la tabla No 5 se muestran los resultados de precisión del sistema para cuantificar glibenclamida en solución amortiguadora de boratos pH=9.5 en un mismo día, mientras que en la tabla No.6 se presentan los resultados de precisión del sistema para cuantificación de glibenclamida en el mismo medio de disolución, pero en diferentes días.

□ **Tabla No. 5 Precisión del sistema para la cuantificación de glibenclamida en un mismo día.**

Conc. ($\mu\text{g/ml}$)	Abs. (1)	Abs. (2)	Abs. (3)	Promedio	D.S	C.V. (%)	Abs.(Teo)
1	0.051	0.053	0.056	0.053	2.51×10^{-3}	4.72	0.048
2	0.0975	0.101	0.102	0.1002	2.36×10^{-3}	2.35	0.096
4	0.202	0.201	0.195	0.1993	3.78×10^{-3}	1.89	0.192
6	0.298	0.301	0.299	0.299	1.53×10^{-3}	0.51	0.288
8	0.398	0.403	0.401	0.401	2.52×10^{-3}	0.63	0.384
10	0.498	0.497	0.497	0.497	5.77×10^{-4}	0.12	0.480
12	0.596	0.593	0.606	0.598	6.80×10^{-3}	1.14	0.576
Pendiente	0.0497	0.0493	0.0499				
Ord. al origen	6.91×10^{-3}	4.05×10^{-3}	7.57×10^{-3}				
Coef. Correlación	0.9999	0.9999	0.9997				

Se calculo para cada punto de linealidad del sistema, el factor de respuesta (f), de acuerdo con

la siguiente fórmula: $f = \frac{\text{Respuesta medida}}{\text{Conc Patrón}}$

Posteriormente se calculo la suma de factores, con la sig. Fórmula:

$$\Sigma f = f_1 + f_2 + f_3 \dots + f_n$$

Así como también la suma de cuadrados de factores, con la sig fórmula:

$$\Sigma f^2 = f_1^2 + f_2^2 + f_3^2 \dots + f_n^2$$

Y la media del factor, con la siguiente fórmula: $\bar{f} = \Sigma f / N$

dónde N es el número de diluciones por número de repeticiones de la linealidad del sistema.

Y por último se calculo el coeficiente de variación, de acuerdo con las siguientes fórmulas:

$$DE = \sqrt{N(\Sigma f^2) - (\Sigma f)^2 / N(N-1)}$$

$$CV = DE / \bar{f} \times 100$$

Los resultados obtenidos de acuerdo a las anteriores fórmula son:

$$\Sigma f = 0.8933$$

$$\Sigma f^2 = 0.04435$$

$$\bar{f} = 0.04963$$

$$DE = 1.01 \times 10^{-3}$$

$$CV = 2.04 \%$$

En la tabla No 6 se muestran los resultados de estabilidad de glibenclamida a temperatura y luz ambiente, a las concentraciones de 2, 8, y 12 $\mu\text{g/mL}$.

□ **Tabla No. 6 Estabilidad de glibenclamida en solución amortiguadora de Boratos pH=9.5 durante 6 horas**

Conc ($\mu\text{g/ml}$)	Tiempo 0	1 hora	2 horas	4 horas	6 horas	Promedio	D.S	C.V %	48 hrs.
2	0.106	0.106	0.107	0.105	0.108	0.1064	1.4×10^{-3}	1.07	0.109
8	0.398	0.399	0.399	0.398	0.403	0.3994	2.07×10^{-3}	0.52	0.405
12	0.599	0.602	0.604	0.600	0.603	0.6016	2.07×10^{-3}	0.34	0.595

En la tabla No.7 se muestran los resultados de influencia del filtro a la concentración de 10 $\mu\text{g/mL}$.

□ **Tabla No.7 Resultados de absorbancia obtenidos al evaluar la influencia del filtro (Los valores corresponden a nueve determinaciones de la misma solución con el mismo filtro).**

Determinación	10 (Normal) ($\mu\text{g/ml}$)	10 (Teflón) ($\mu\text{g/ml}$)
Inicio	0.505	0.505
1	0.521	-----
2	0.5095	0.5067
3	0.5078	0.5078
4	0.5052	0.5029
5	0.5033	0.5035
6	0.5016	0.5037
7	0.5052	0.5037
8	0.5045	0.5046
9	0.4984	0.5018
Final	0.506	0.506
Promedio	0.5061	0.5046
DE	5.73×10^{-3}	1.83×10^{-3}
CV	1.1	0.36

□ **Especificidad del método:**

Al efectuar esta prueba se encontró que el espectro de absorción al UV de la tableta de glibenclamida, fue semejante al obtenido con el estándar de glibenclamida.

4.4 Estudio del perfil de disolución

En la tabla No.8 se resumen los resultados del % disuelto a los diferentes tiempos de muestreo y en la figura No.3 se presenta el comportamiento de los lotes a cada uno de los

tiempos de disolución.

Tabla No.8 Por ciento disuelto de glibenclamida a los diferentes tiempos de muestreo.

(El valor que se encuentra entre paréntesis corresponde al coeficiente de variación en por ciento).

Tiempo (min).	(A)	(B)	(C)	(D)	(E)	(F)	(G)	(H)	(I)	(J)	(K)	(L)
5	66.37 (4.87)	68.74 (7.36)	67.76 (5.65)	86.92 (5.31)	67.45 (7.28)	29.71 (21.59)	35.32 (12.08)	5.20 (23.25)	2.62 (65.67)	8.54 (31.60)	11.95 (11.97)	48.09 (7.14)
10	88.145 (0.91)	90.85 (2.19)	80.93 (3.97)	92.61 (3.08)	85.145 (2.95)	56.79 (9.86)	49.58 (10.16)	14.75 (15.75)	9.44 (26.65)	17.37 (24.63)	17.81 (25.80)	62.28 (2.77)
15	94.3 (1.34)	96.30 (2.88)	83.05 (3.94)	92.3 (3.10)	88.87 (2.19)	71.98 (5.24)	58.23 (9.18)	28.85 (15.34)	21.29 (23.46)	28.83 (24.43)	29.28 (28.67)	69.93 (2.31)
30	96.88 (0.85)	100.67 (4.57)	87.28 (4.52)	92.25 (3.42)	91.595 (1.54)	87.28 (6.16)	74.77 (9.86)	62.01 (13.06)	53.76 (16.20)	64.77 (12.39)	60.87 (21.82)	83.40 (3.37)
45	99.935 (10.84)	96.33 (2.05)	86.46 (3.02)	90.84 (3.26)	94.79 (7.96)	87.71 (5.72)	83.15 (8.33)	78.18 (10.28)	74.33 (8.59)	81.25 (12.76)	77.12 (16.41)	88.11 (3.36)
60	93.82 (1.21)	95.04 (0.90)	85.87 (2.81)	88.34 (3.61)	88.41 (1.16)	89.08 (5.61)	86.98 (10.76)	83.81 (7.46)	82.5 (5.94)	85.98 (12.39)	82.13 (15.00)	89.60 (2.70)

En el apéndice I se muestran los resultados individuales de cada uno de los lotes, con el objeto de observar el comportamiento que se tuvo en cada uno de los tiempos del perfil de disolución.

V. ANÁLISIS DE RESULTADOS.

5.1 Control químico.

De los resultados obtenidos al efectuar el control químico (Tabla No.3) se encontró lo siguiente.

- Para el peso promedio, la especificación marca un coeficiente de variación no más al 5 % en 20 tabletas, éste parámetro no lo cumplen los lotes G, J, K y L.
- Por lo que respecta al tiempo de desintegración, el tiempo máximo es de 15 minutos para las seis tabletas. Los resultados mostraron que el tiempo máximo fue de 9 minutos con 16 segundos para el lote F y el tiempo mínimo fue de 47 segundos para el lote E. Mientras que para los lotes A y B, los tiempos de desintegración fueron de 1 minuto con 50 segundos y 1 minutos con 45 segundos respectivamente. Por lo que todos los lotes cumplieron con esta prueba
- La prueba de friabilidad, especifica que el límite deberá ser menor del 1 %, por lo que todos los lotes se encuentran dentro del límite. El porcentaje de friabilidad máximo fue de 0.59 % para el lote F, mientras que el porcentaje mínimo fue de 0% para los lotes A, B y D.
- En cuanto a la prueba de dureza la especificación es de 4–10 Kp. Los resultados promedio en Kp de los diferentes lotes fue muy variable, siendo desde 2.9 Kp como mínimo para el lote F, hasta de 8.4 Kp como máximo para el lote D. El coeficiente de variación en los lotes C, D, F, G, H, I, J, K, L fue alto, llegando hasta una variabilidad de 14.8 % para el lote E, mientras que los lotes A y B presentaron el coeficiente de variación más bajo 6.2 %
Esta variación presentada en los resultados se debe a diversos factores del proceso de manufactura de los diferentes laboratorios farmacéuticos y hasta diferencia entre lotes del mismo laboratorio farmacéutico.
- De acuerdo a la FEUM, sexta edición, al tratarse de una cantidad de principio activo menor

a 50 mg y menos del 50 % correspondiente al peso promedio de la tableta, se realiza la uniformidad de contenido en 10 tabletas, en el cuál el porcentaje deberá encontrarse en el rango de 85% - 115% y el coeficiente de variación no deberá ser mayor al 6.5 %. Se encontró que todos los lotes de glibenclamida cumplen con las especificaciones. Y con los coeficientes de variación dentro de los límites.

- Los resultados de la valoración, mostraron que todos los lotes cumplen con la especificación de no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad marcada de glibenclamida principio activo en la tableta.

5.2 Resultados de la validación del método analítico para cuantificación de glibenclamida en medio de disolución.

De los resultados de linealidad que se presentan en la tabla No.4 se puede observar que el método fue lineal en el rango de 2 a 12 $\mu\text{g/mL}$ con coeficientes de correlación de 0.999 Así como también respecto a la precisión se obtuvo un coeficiente menor ó igual al 2 %, para las tres curvas que se realizaron.

Respecto a la linealidad, el error estándar debido a la regresión cumple de acuerdo a lo marcado en la especificación, referente a un valor menor a 2, obteniéndose un valor de 7.12×10^{-3} y con respecto al error relativo de la regresión, el valor obtenido está dentro de lo especificado que es menor o igual al 2 % para el sistema. En cuanto a la precisión del sistema, el valor obtenido para el factor de respuesta es aceptable, obteniéndose un coeficiente de variación de 2.04 %

De acuerdo a los datos del estudio de estabilidad con luz y a temperatura ambiente, en la tabla No.8 se encontró que las soluciones son estables durante 48 horas.

Al evaluar la influencia del filtro (Tabla No 7) se encontró que al emplear filtros swinex se obtuvieron coeficientes de variación muy altos por lo que se decidió a utilizar los filtros de teflón.

El método fue específico ya que el espectro de absorción de luz ultravioleta no mostró ningún otro pico en el rango de 190.00 nm - 350.0 nm.

5.3 Perfiles de disolución.

De acuerdo a lo mostrado en la Tabla No 8 todos lotes pasan la prueba de perfil de disolución, menos el lote I (Q teórica = 75% en 45 minutos). Con respecto a la prueba de disolución, el lote H no pasan la prueba de disolución ($Q + 5\% = 75\%$ en 45 minutos) pero el lote J si pasa la prueba de disolución. Una vez teniendo estos resultados, se decidió realizar una segunda prueba, en dónde se observó que el lote I (igual que el lote H) sigue sin pasar la prueba de disolución, mientras que el lote K (igual que el lote J) en esta ocasión no pasa la prueba de disolución, sin embargo el lote K si había pasado la prueba de disolución en la primera prueba. Se decidió hacer doble prueba de perfil de disolución para los lotes H, I, J y K debido a que se refiere al mismo laboratorio, pero los lotes H, I de un lote diferente a los lotes J, K.

De los resultados obtenidos en el presente trabajo se encontró que a los 5 minutos el promedio del % disuelto, para los lotes A,B,C,D,E ya rebasó el 85 % . A este tiempo los lotes presentan un coeficiente de variación ($\leq 20\%$) y por lo tanto a los 10, 15, 30, 45 y 60 min. el coeficiente de variación está por debajo del 10 % por lo que los lotes A,B,C,D,E cumplen con respecto al coeficiente de variación en los tiempos marcados para el perfil de disolución. En el caso de los lotes F, G, H I, J, K y L a los 5 minutos el porcentaje disuelto fue menor al 48 % y los coeficientes de variación a este tiempo, oscilaron entre 20 y 65 % por lo que el coeficiente de variación a los tiempos de 10, 15, 30, 45 y 60 minutos es mayor al 20%

Para los lotes A, B, C, D y E a los 10 minutos cumple, respecto al porcentaje disuelto del perfil de disolución (Q teórica = 75% en 45 minutos), mientras que para el lote L cumple a los 30 minutos

Al evaluar la cinética de disolución se encontró que para los lotes de glibenclámda

estudiados, se ajustan a una cinética de primer orden.

En la tabla No. 8 se presentan los resultados de las constantes de velocidad y tiempos de vida media en los que se puede observar que los lotes A, B y E presentan los menores tiempos de vida media. Los lotes C, D, F, presentan un tiempo de vida media que se encuentra entre 5 y 12 minutos, mientras que para los lotes G, H, I, J y K tienen un tiempo de vida media mayor, que se encuentra entre 15 y 22 minutos.

Tabla No. 9 Resultados de constante de velocidad y tiempo de vida media de los lotes estudiados.

<i>Lotes.</i>	<i>Constante de velocidad.</i>	<i>Tiempo de vida media (minutos).</i>
A	0.177	3.91
B	0.213	3.25
C	0.104	6.66
D	*	*
E	0.156	4.44
F	0.092	7.53
G	0.044	15.75
H	0.034	20.26
I	0.033	21.00
J	0.0367	18.88
K	0.0315	22.00
L	0.055	12.6

* No fue posible determinarlo, debido a la rápida disolución que sufrió el producto

5.3 Similitud entre productos.

Con el fin de determinar la similitud entre los productos, se determinó el factor de Similitud (f_2) con el fin de encontrar semejanza entre lotes estudiados del producto innovador frente al producto similar utilizando la siguiente fórmula:

$$f_2 = 50 \times \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (Rt - Pt)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

dónde n es el número de tiempos de muestreo, Rt es el valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t y Pt es el valor del lote de prueba en el tiempo t

De acuerdo a los resultados que se muestran en la tabla No. 10 se observaron similitudes del producto líder con los lotes C, D, E. Estos lotes demuestran intercambiabilidad debido a que se obtiene valores mayores con f_2 de 50. Mientras que los lotes F, G, H, I, J, K y L no se

consideran similares, ya que no pasan con la prueba de perfil de disolución. Sus valores de f_2 son menores de 50.

Tabla No.10 Resultados de equivalencia (f_2) de todos los lotes conteniendo glibenclamida.

<i>Equivalencia</i>	<i>f₂</i>
A - C	51.48
A - D	50.25
A - E	67.18
A - F	32.19
A - G	14.165
A - H	34.33
A - I	12.93
A - J	15.73
A - K	15.73
A - L	37.245

5.4 Tiempo medio de disolución.

Con el fin de determinar las diferencias en la velocidad de disolución, se calculó el Tiempo Medio de Disolución (TMD), utilizando la siguiente fórmula

$$\text{TMD} = \frac{\sum t_d \Delta \text{dis}}{(\text{Dosis}) (\Delta \text{dis } \infty)}$$

Los resultados se presentan en la tabla No 11 en el que se puede observar un tiempo mínimo de 5.31 minutos, para el lote D, mientras que para el lote K se tuvo el mayor tiempo de disolución de 32.11 minutos de disolución. Estos datos concuerdan con lo obtenido en el perfil de disolución

PERFIL DE DISOLUCIÓN.

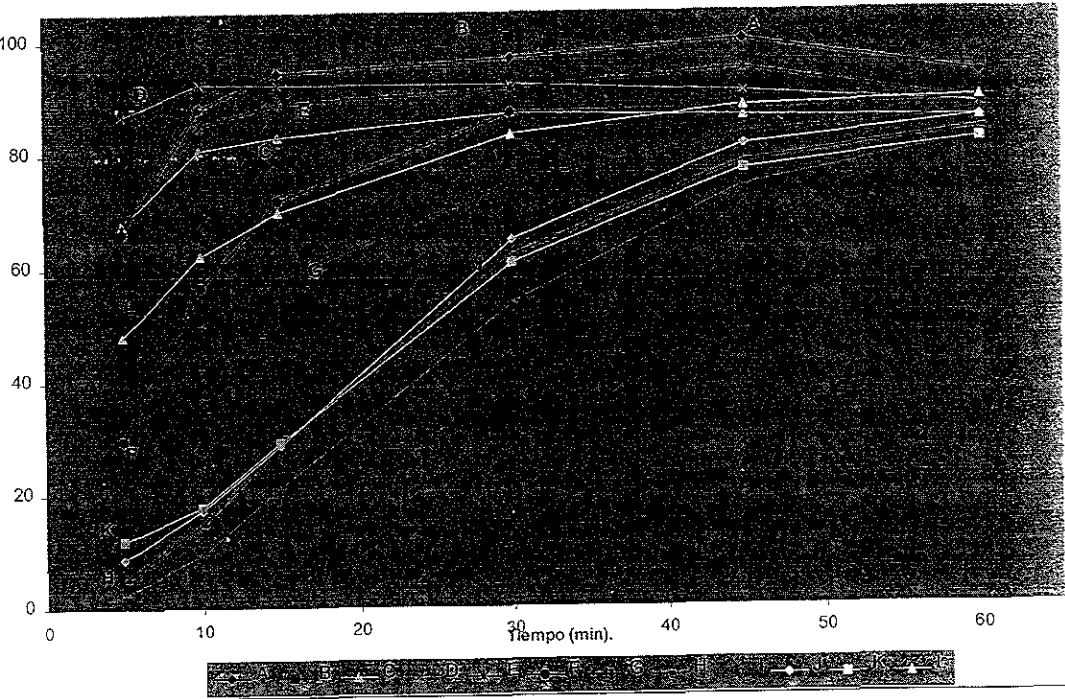


Figura No 5 Gráfica de perfiles de disolución, de los lotes conteniendo 5 mg de glibenclamida.

VI. CONCLUSIONES:

El método analítico utilizado para el perfil de disolución fue lineal, preciso, exacto, repetible, así mismo se encontró que las muestras son estables en el medio de disolución por lo que se consideró adecuado para llevar a cabo la prueba de perfil de disolución. También cumplió con lo referente al error estándar y relativo debido a la regresión respecto a la linealidad, así como también cumplió con el factor de respuesta referente a la precisión del sistema.

Los lotes estudiados conteniendo 5.0 mg de glibenclamida, cumplieron con las especificaciones de control de calidad.

Todos los lotes cumplen la especificación farmacéutica del perfil de disolución. A excepción del lote I, en el cuál el promedio disuelto se encuentra ligeramente abajo del límite (74.33 %) Los lotes H, I, J, K son del mismo laboratorio, por lo que los lotes H,I que son del mismo lote, ambos no pasan la prueba de disolución Mientras los lotes J,K que son del mismo lote, sólo el lote J pasa la prueba de disolución

Todos los lotes se ajustaron a una cinética de primer orden, después de establecer el tipo de cinética de disolución de los lotes estudiados, por lo que los datos del porcentaje disuelto contra el tiempo se ajustaron a una cinética de primer orden.

Al realizar la prueba de factor de similitud se encontró que los lotes C, D y E son similares, mientras que para los lotes F, G, H, I, J, K y L no cumplen con esta prueba

Se recomienda realizar un estudio de bioequivalencia, con el fin de establecer esta diferencia en perfiles de disolución también se refleja en los datos "in vivo".

A pesar de ser una prueba no oficial por la USP XXIII, pero recomendada por la FDA, se observaron diferencias considerables en los perfiles de disolución a los diferentes tiempos, entre los productos de los diferentes laboratorios, ya que según los resultados mostrados es una prueba discriminatoria, que nos permite comparar los productos líderes respecto a los demás

productos existentes en el mercado, así como también ver posibles errores en el proceso de manufactura y análisis químico.

Desde un punto de vista social, es importante evaluar y documentar los resultados obtenidos respecto a los medicamentos genéricos y medicamentos similares en comparación con los medicamentos líderes, con el fin de demostrar la intercambiabilidad o no intercambiabilidad de este tipo de medicamentos, ya que además de su bajo costo dejan en duda su calidad.

VII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Helman S.F. Farmacotecnia teórica y práctica, México D.F. 1981, Editorial C.E S.A., pp 1740 – 1761.
2. Banakar UV. Issues in contemporary drug delivery: Biopharmaceutical considerations.
3. USP XXIII, pág 713, 1225, 1791-1793
4. Cárdenas H.L., Cortes A.R. “Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos”, UAM. Unidad Xochimilco 46-49, 63-69, 74-75, 81-82 1996.
5. Haan P And Lerk E. “Studies on dissolution models”. Pharmaceutisch Weekblonel Scientific editor 4. 191-196 1982.
6. Guía para la industria. Prueba de disolución de formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata (Parte I). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, 1998, pp 44-46
7. Guía para la industria. Prueba de disolución de formas de dosificación orales sólidas de liberación inmediata (Parte II). Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas. 1998, 29 (3), pp. 40-43
8. J.W. Moore and H.H. Flanner, Mathematical comparison of dissolution profiles, Pharm. Tech. June 1996, pp. 64-69.
9. NOM-EM-003-SSA1-1998. Medicamentos genéricos intercambiables. Criterios y requisitos para demostrar intercambiabilidad a los que se deben ajustar los terceros autorizados. Diario oficial 25 Marzo de 1998.
10. F. Roman y A. Garzón. Disolución (Revisión bibliográfica) Primera parte, Rev Soc Quim. Mex. 1981 (3), pp 447-452

11. Vermego, Elementos técnicos de una política de medicamentos genéricos, Organización panamericana de salud, 1993, pp. 11-25.
12. Hamed M. Abdou, Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence. Peensylvania, EUA, 1989, Editorial MACK, pp 11-16 y capítulo 3.
13. Proyecto NOM-177-SSA-1998 para pruebas y procedimientos para demostrar un medicamento intercambiable. Diario Oficial 26 de Enero de 1999.
14. First supplement the USP-NF XXIII, pp. 2564 and Second Supplement the USP-NF, pp. 2774
15. Colegio Nacional de QFB. A.C. Requisitos mínimos para la validación de métodos analíticos, México 1986.
16. Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition. 1990. Alfonso R. Gennaro. Editor and Chairman of the Editorial Board pp. 976.
17. Isolation and Identification of drugs. In pharmaceuticals, body fluids and post-material. Edited by E.G.C. CLARKE. Volume 2. An extra pharmacopeia compain volume general editor. R.G. Tood, F.P.S. The pharmaceutical press 1975 pp. 1045
18. Martindale. The Extra Pharmacopeia; thirtieth edition. 1993. London. The pharmaceutical press. Edited by James E.F. Reynolds pp. 279
19. Goodman y Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. México D.F., 1996. Editorial McGraw-Hill Interamericana. 8ª Edición Tomo No. 2 pp.1581-1610
20. Drugs facts and comparisons St. Louis 1993. 47 th. Edition. C.Sue Sewester pp. 508
21. Vademecum Farmacéutico 1994. 3ª edition. Rezza editores, S.A. de C.V. Información profesional especializada pp. 783.
22. Jonhson A. , Rydberg T. , Ekberg G. , Hallenguen B. And Melander A. Slow elimination of glyburide in NDDM subject diabetes care, 1994, 17:142-145

23. Ivan H. Stockley. B. Lackwell. Drug interaction. A source book of adverse interactions, their clinical importance, mechanisms and management. Scientific publication. 1981 pp. 317, 321, 325, 432, 332, 337, 344.
24. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (Sexta edición). Secretaria de Salud, México 1994, pp 121-125 , 1156
25. Index Merck, Twelfth edition. pp. 762
26. Ley General de Salud, 1997. 14 edición. Título desimosegundo, Capítulo IV, Artículo 225.
27. Remington, Farmacia, Buenos Aires, Argentina, 1991 Edit. Medica panamericana, pp. 1096, 1518, 1519, 1639.
28. Amidon G , Lemernas H. , Shah V. A theretical basis for a biopharmaceutic drug classification. The correlacion of “in vitro” drug product dissolution and “in vivo” bioavailability Pharm. Res. 1995, 12:413 – 420
29. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Séptima Edición Año 2000. pp 1744 – 1745.

VIII. APÉNDICE I.**LOTE A**

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	70.94	89.01	95.66	97.89	96.97	95.09
2	61.67	88.27	94.10	97.07	95.34	93.36
3	66.84	86.76	92.89	96.06	121.97	93.78
4	64.76	87.92	95.66	93.73	95.44	93.36
5	65.33	88.84	94.65	97.67	95.81	95.14
6	68.71	88.07	92.84	95.86	94.08	92.17

LOTE B

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	72.02	91.62	96.90	98.20	94.96	95.50
2	70.74	91.55	99.16	102.11	96.95	96.09
3	63.32	88.70	94.59	109.06	98.08	94.76
4	75.95	94.03	99.77	99.85	97.98	95.28
5	67.08	90.29	92.87	95.75	93.81	93.55
6	63.35	88.94	94.52	99.06	97.02	95.06

LOTE C.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	71.33	81.79	83.14	85.55	87.81	85.11
2	68.87	77.93	80.02	85.82	84.81	84.62
3	64.15	76.82	78.89	81.62	82.06	82.82
4	71.48	83.88	86.26	88.16	86.98	87.32
5	68.60	84.91	87.15	89.24	89.36	89.81
6	62.13	80.26	82.85	93.28	87.74	85.53

LOTE D.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	81.78	91.90	92.19	93.16	92.96	90.61
2	84.69	90.30	89.84	91.29	87.42	85.56
3	93.83	94.24	94.70	92.55	92.36	89.82
4	90.49	92.31	91.27	89.72	89.16	85.97
5	87.61	97.39	96.59	97.82	94.85	92.86
6	83.14	89.55	89.21	88.99	88.29	85.22

LOTE E.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	71.40	83.49	90.25	91.38	89.50	87.72
2	64.15	82.35	87.52	89.21	91.38	87.05

3	75.44	84.40	90.64	92.10	91.56	88.07
4	66.48	85.71	86.43	91.01	109.53	88.93
5	63.78	85.29	87.47	93.02	90.82	88.69
6	63.48	89.63	90.91	92.85	95.96	90.00

LOTE F.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	36.58	62.17	74.70	88.27	85.73	91.94
2	36.94	64.89	76.91	93.29	89.45	93.91
3	32.19	56.21	71.32	84.62	86.94	85.41
4	22.88	51.19	73.71	93.49	96.87	94.28
5	23.10	51.73	66.73	80.26	82.80	82.16
6	26.57	54.56	60.80	83.73	84.50	86.81

LOTE G.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	43.29	59.35	68.29	89.31	96.46	105.40
2	36.79	50.01	59.21	73.73	81.63	87.55
3	31.87	45.70	55.09	69.54	76.28	81.22
4	32.74	46.37	53.17	69.54	82.30	80.21
5	33.63	48.73	56.05	73.01	79.68	83.24
6	33.63	47.31	57.59	73.49	82.54	84.25

LOTE H

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	3.57	13.06	25.59	59.24	77.10	84.28
2	6.07	16.39	31.60	72.13	89.43	92.74
3	3.77	15.83	30.41	55.91	72.06	80.36
4	5.84	16.10	32.72	70.63	85.27	88.63
5	6.32	16.37	31.41	62.67	77.37	81.77
6	5.64	10.77	21.38	52.18	67.85	75.08

LOTE I.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	1.31	6.57	16.49	40.36	63.52	75.08
2	3.04	9.34	23.21	58.66	80.46	87.05
3	0.59	6.91	16.10	51.24	78.44	87.59
4	2.04	11.65	29.70	66.30	78.83	85.05
5	3.30	12.92	20.70	55.35	78.89	80.70
6	5.45	9.27	21.55	50.65	70.85	79.53

LOTE J.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	7.33	16.45	29.79	55.52	68.67	74.23
2	10.81	21.16	38.43	72.17	89.54	93.34
3	10.20	13.85	23.25	68.20	89.05	95.94
4	9.34	24.06	35.95	73.99	92.85	97.46
5	3.60	13.68	22.36	63.03	74.60	77.47
6	9.95	15.01	23.22	55.72	72.81	77.47

LOTE K.

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	10.52	13.98	22.47	49.13	63.85	69.34
2	11.50	20.33	34.19	70.27	87.64	95.73
3	10.64	13.51	23.01	52.71	72.41	77.21
4	13.54	25.68	43.36	81.95	95.22	97.52
5	11.65	17.56	30.00	62.23	79.15	83.08
6	13.86	15.80	22.66	48.91	64.46	69.93

LOTE L

Vaso \ T (min).	5	10	15	30	45	60
1	49.52	64.99	72.78	87.23	93.54	93.74
2	52.12	62.86	69.37	81.72	86.10	88.20
3	42.10	60.58	70.10	85.20	89.23	91.06
4	47.84	60.23	68.02	80.37	86.70	88.05
5	49.97	62.66	69.02	85.07	87.58	87.25
6	47.01	62.34	70.27	80.79	85.52	89.31