



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN MEDIANTE PERFILES DE DISOLUCIÓN
DE MEDICAMENTOS GENÉRICOS EN EL MERCADO
QUE CONTIENEN PIOGLITAZONA, 15 mg**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

PRESENTA

RICARDO DANIEL ARANA HIDALGO



CIUDAD DE MÉXICO, 2018



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: QFB. ALFREDO RAFAEL GARZÓN SERRA

VOCAL: M. en C. JUAN MANUEL RODRÍGUEZ

SECRETARIO: M. en F. RICARDO RODRÍGUEZ SÁENZ

1er. SUPLENTE: QFB. NATIVIDAD GARCÍA ESCAMILLA

2do. SUPLENTE: M. en C. MARCELA MIRELLE MARÍN AGUILAR

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

EL PRESENTE TRABAJO SE REALIZÓ EN EL LABORATORIO 112 DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA, CONJUNTO E DE LA FACULTAD DE QUÍMICA, DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Juan Manuel Rodríguez

SUSTENTANTE:

Ricardo Daniel Arana Hidalgo

ÍNDICE GENERAL

CAPÍTULO	PÁGINA
ÍNDICE GENERAL.....	I
ÍNDICE DE FIGURAS.....	IV
ÍNDICE DE GRÁFICAS.....	IV
ÍNDICE DE TABLAS.....	IV
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	VII
1. CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES.....	3
2.1. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.....	3
2.1.1. La industria farmacéutica mexicana.....	3
2.2. MEDICAMENTOS.....	4
2.2.1. Medicamentos de patente.....	5
2.2.1.1. Patentes.....	5
2.2.2. Medicamentos genéricos.....	6
2.2.2.1. Comercialización de un medicamento genérico.....	7
2.2.2.2. Economía de los medicamentos genéricos.....	7
2.2.3. Plan de medicamentos genéricos en México.....	8
2.2.4. Producción y calidad en los medicamentos.....	9
2.3. DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS.....	10
2.3.1. Modelo de la capa estacionaria.....	10
2.3.2. Tipos de pruebas de disolución.....	12
2.3.3. Aparatos 1 y 2 para las pruebas de disolución.....	13
2.4. FACTOR DE SIMILITUD f_2	13
2.5. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.....	15
2.5.1. Validación de métodos analíticos para perfiles de disolución.....	17
2.6. DIABETES.....	19
2.6.1. Diabetes en México.....	19
2.7. PIOGLITAZONA.....	20

2.7.1. Propiedades fisicoquímicas.....	20
2.7.2. Farmacodinamia.....	22
2.7.3. Farmacocinética.....	22
2.7.4. Efectos adversos.....	23
2.7.5. Medicamentos de Pioglitazona en México.....	23
3. CAPÍTULO 3. OBJETIVOS.....	25
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	25
3.2. OBJETIVOS PARTICULARES.....	25
4. CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS.....	26
5. CAPÍTULO 5. PARTE EXPERIMENTAL.....	27
5.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	27
5.1.1. Instrumentos, equipos, reactivos y materiales.....	28
5.1.1.1. Instrumentos y equipos.....	28
5.1.1.2. Reactivos.....	28
5.1.1.3. Materiales.....	29
5.1.2. Soluciones.....	30
5.1.2.1. Fase móvil.....	30
5.1.2.2. Medio de disolución.....	30
5.1.2.3. Solución stock del fármaco.....	31
5.1.2.4. Curva patrón del fármaco.....	31
5.1.2.5. Solución stock del medicamento.....	31
5.1.2.6. Curva del medicamento.....	32
5.1.3. Cuantificación de las muestras de la validación.....	32
5.1.4. Metodología para cada parámetro de validación.....	33
5.1.4.1. Validación con el fármaco.....	33
5.1.4.2. Validación con el medicamento.....	34
5.2. PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS.....	36
5.2.1. Cuantificación de las muestras de los perfiles de disolución.....	37
5.2.1.1. Cálculo del porcentaje disuelto.....	37
5.2.2. Obtención de los perfiles de disolución.....	38

5.2.2.1.	Condiciones de la prueba de disolución.....	38
5.2.2.2.	Procedimiento para la prueba de perfiles de disolución.....	38
5.2.2.3.	Análisis de los perfiles de disolución.....	39
6.	CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	40
6.1.	RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	40
6.1.1.	Resultados de la validación con el fármaco.....	41
6.1.1.1.	Linealidad.....	41
6.1.1.2.	Precisión.....	42
6.1.1.3.	Influencia del filtro.....	43
6.1.1.4.	Estabilidad de la muestra.....	44
6.1.2.	Resultados de la validación con los medicamentos.....	45
6.1.2.1.	Linealidad.....	45
6.1.2.2.	Exactitud.....	46
6.1.2.3.	Precisión.....	47
6.1.2.4.	Especificidad.....	48
6.2.	RESULTADOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	50
6.2.1.	Perfiles de disolución promedio de cada medicamento.....	50
6.2.2.	Comparación de los lotes mediante el factor de similitud f_2	57
6.2.3.	Análisis estadístico ANOVA.....	58
6.2.4.	Resultados de la prueba de disolución.....	60
7.	CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES.....	62
8.	CAPÍTULO 8. REFERENCIAS.....	63
9.	ANEXO A. DATOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	68
10.	ANEXO B. DATOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	72

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
Figura 1. Representación del modelo de la capa estacionaria.	11
Figura 2. Estructura molecular del Clorhidrato de Pioglitazona (forma comercial de la Pioglitazona).	21
Figura 3. Análisis de pureza del medicamento de Eli Lilly.	48
Figura 4. Análisis de pureza del medicamento de Maver.	49
Figura 5. Análisis de pureza del medicamento de Ultra-Laboratorios.	49
Figura 6. Análisis de pureza del medicamento de Serral.	50

ÍNDICE DE GRÁFICAS

GRÁFICA	PÁGINA
Gráfica 1. Espectro de absorción de 200nm a 400nm de la Pioglitazona.	40
Gráfica 2. Linealidad en la respuesta del fármaco.	41
Gráfica 3. Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de Eli Lilly.	51
Gráfica 4. Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de Maver.	53
Gráfica 5. Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de laboratorio Ultra-laboratorios.	54
Gráfica 6. Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de Serral.	55
Gráfica 7. Perfiles de disolución promedio de los 12 lotes de Pioglitazona, 15 mg, analizados.	56

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
Tabla 1. Parámetros de validación con el fármaco, metodología a seguir y criterios de aceptación.	17
Tabla 2. Parámetros de validación con los medicamentos, metodología a seguir y criterios de aceptación.	18
Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del Clorhidrato de Pioglitazona.	21
Tabla 4. Información general de los medicamentos utilizados.	27

Tabla 5. Lotes y caducidad de los medicamentos utilizados para la validación del método analítico.	28
Tabla 6. Curva patrón de Pioglitazona.	31
Tabla 7. Lotes y caducidad de los medicamentos utilizados para los perfiles de disolución	36
Tabla 8. Datos de la linealidad con el fármaco.	41
Tabla 9. Datos de la precisión con el fármaco.	42
Tabla 10. Datos de la influencia del filtro sobre el fármaco.	43
Tabla 11. Estabilidad de las muestras a las 24 horas con refrigeración y a temperatura ambiente.	44
Tabla 12. Estabilidad de las muestras a las 48 horas con refrigeración y a temperatura ambiente.	45
Tabla 13. Datos de la linealidad con los medicamentos.	45
Tabla 14. Datos de porcentajes de recobro promedio de cada medicamento para el parámetro de exactitud.	46
Tabla 15. Datos del CV% de cada medicamento para el parámetro de repetibilidad.	47
Tabla 16. Datos de porcentajes de recobro promedio, del día uno y dos, y CV% global para el parámetro de precisión intermedia.	47
Tabla 17. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento EL1.	50
Tabla 18. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento EL2.	51
Tabla 19. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento EL3.	51
Tabla 20. Resultados del porcentaje disuelto promedio del	

medicamento M1.	52
Tabla 21. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento M2.	52
Tabla 22. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento M3.	52
Tabla 23. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento UL1.	53
Tabla 24. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento UL2.	53
Tabla 25. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento UL3.	54
Tabla 26. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento S1.	54
Tabla 27. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento S2.	55
Tabla 28. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento S3.	55
Tabla 29. Factor de similitud entre los perfiles de disolución realizados.	57
Tabla 30. Análisis ANOVA de la comparación de los medicamentos	58
Tabla 31. Porcentaje disuelto, a los 15 minutos, de cada lote.	60

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ACN: acetonitrilo

AcONH₄: acetato de amonio

ADPIC: Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio

BPM: buenas prácticas de manufactura

CLAR: cromatografía de líquidos de alta resolución

CLAR-UV: cromatografía de líquidos de alta resolución acoplada a detector ultravioleta

CV%: coeficiente de variación

COFEPRIS: Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios

DA: diferencia absoluta

DM-T2: Diabetes Mellitus tipo 2

ERR: error relativo debido a la regresión

ES: Estadísticamente significativo

FEUM: Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

f₂: factor de similitud

Fr: factor respuesta

I + D: investigación y desarrollo

INEGI: Instituto Nacional de Estadística y Geografía

NA: no aplica

NOM-177: Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-2013

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PIB: producto interno bruto

PPAR- γ : receptor activado por el proliferador de peroxisomas gama

r: coeficiente de correlación

R%: porcentajes de recobro



CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos son el recurso más utilizado para mejorar la salud de la población y su utilización masiva ha incrementado considerablemente su esperanza y calidad de vida. Sin embargo el aumento en el uso de medicamentos ha generado problemas de sostenibilidad en los sistemas públicos de salud y ha incrementado la brecha en salud entre ricos y pobres [1].

El artículo 4° de la Constitución Mexicana garantiza el derecho a la protección de la salud [2]. En este sentido el acceso adecuado a los medicamentos, cada vez que un ciudadano los necesite, garantizando su uso racional y a un precio asequible, constituye un elemento importante para el cumplimiento del artículo constitucional [1].

En la actualidad, el acceso de la población a los medicamentos esenciales constituye uno de los desafíos sociales más importantes para los Estados, por lo que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la implementación de estrategias de medicamentos genéricos, sobre todo en el actual contexto del crecimiento de las enfermedades crónicas, como la diabetes, que requieren tratamiento de por vida [1] [3]. Ya que los medicamentos genéricos no tienen que repetir los estudios de investigación, desarrollo, seguridad y eficacia por los que atravesó el medicamento de patente su costo tiende a ser menor [4], por lo que estos contribuyen a generar una disminución de precios y en consecuencia aumentan el acceso de la población a los medicamentos [1].

Un medicamento genérico es aquel con el mismo fármaco, forma farmacéutica, dosis, vía de administración, calidad, seguridad, características de rendimiento y uso que el medicamento innovador o de patente, ya comercializado, y que además ha demostrado que es bioequivalente, es decir, que proporciona el mismo efecto terapéutico que el medicamento de patente [4] [5]. Los estudios de bioequivalencia se realizan con un sólo lote del medicamento genérico (biolote) por lo que es



necesario asegurar la reproducibilidad de los lotes fabricados posteriormente para que su calidad, seguridad y bioequivalencia se mantengan en el tiempo [6].

Los perfiles de disolución permiten caracterizar la velocidad de disolución de un fármaco a partir de la forma farmacéutica que lo contiene y debido a que la velocidad de disolución puede verse alterada por las propiedades fisicoquímicas del fármaco, por la formulación, o por el proceso de fabricación del medicamento, los perfiles de disolución son una herramienta útil para verificar la reproducibilidad lote a lote en el comportamiento de disolución del fármaco entre distintos medicamentos [7].



CAPÍTULO 2. ANTECEDENTES

2.1. LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA

El sector farmacéutico se enfoca en la investigación, desarrollo, producción, comercialización y vigilancia de productos químicos o biofarmacéuticos utilizados para la prevención o el tratamiento de enfermedades, ya sea de uso humano o veterinario.

Se estima que la producción global de esta industria en el año 2015 fue de 1,228 mil millones de dólares. En ese mismo año alrededor del 53% de la producción global se realizó en China, Estados Unidos y Suiza. Se espera que en el periodo de 2015 a 2020 India sea el país que presente un mayor incremento en la producción [8].

Actualmente los países en vías de desarrollo son el mercado que presenta un mayor crecimiento en el consumo de productos farmacéuticos, debido al incremento del poder adquisitivo, mayor acceso a los servicios de salud y a un incremento del gasto gubernamental en salud.

A nivel internacional las grandes compañías farmacéuticas se enfrentan al vencimiento de las patentes de sus principales productos lo que ha generado un incremento de los medicamentos genéricos en el mercado. En consecuencia se espera que las grandes farmacéuticas busquen desarrollar nuevos medicamentos innovadores basados principalmente en la biotecnología [8].

2.1.1. La industria farmacéutica mexicana

México es el segundo mercado más grande de América latina en la industria farmacéutica. Esta representa en promedio el 0.5% del producto interno bruto (PIB) nacional y se espera que en el periodo de 2015 a 2020 la industria farmacéutica mexicana crezca un 5.2%. Según datos del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) en México operan 742 unidades económicas especializadas en la industria farmacéutica que generan aproximadamente 58,749 empleos [8].



En 2015, México fue el principal exportador de América Latina, las exportaciones tuvieron como principales destinos Suiza (23.1%), Estados Unidos, (22.4%), Panamá (7.8%), Venezuela (6.5%) y Colombia (5.6%) [8].

México se ha convertido en un destino atractivo para invertir en la industria farmacéutica ya que ha mejorado su marco regulatorio, convirtiéndolo en uno de los más desarrollados del mercado latinoamericano. Actualmente 14 de las 15 principales empresas a nivel internacional cuentan con operaciones en el país [8].

En 2012 la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) fue reconocida como Autoridad de Referencia Regional en medicamentos y productos biológicos por parte de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), por lo que los registros mexicanos ya son reconocidos en Ecuador, El Salvador, Colombia, Chile y Costa Rica, donde habitan 213 millones de potenciales consumidores [8].

2.2. MEDICAMENTOS

En la Ley General de Salud, capítulo IV, artículo 221 se define medicamento como: “toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas”.

En México, cuando un producto contenga de manera individual o asociada: vitaminas, minerales, electrolitos, aminoácidos o ácidos grasos, en concentraciones superiores a las de los alimentos naturales y además se presente en alguna forma farmacéutica definida y la indicación de uso contemple efectos terapéuticos, preventivos o rehabilitatorios, también se considerará como medicamento [9].

Un medicamento generalmente está conformado por uno o varios fármacos en asociación con otros ingredientes activos o inactivos [10] llamados excipientes o aditivos.



El fármaco es la sustancia en el medicamento que tiene actividad farmacológica. Puede ser de origen natural, sintético o biotecnológico y se puede identificar por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas [9].

Los aditivos son las sustancias que se incluyen en la formulación de los medicamentos y que actúan como vehículo, conservador o modificador de alguna de sus características para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad [9].

La forma farmacéutica es la disposición física, como por ejemplo tabletas o cápsulas, que se le da a los fármacos y aditivos para construir un medicamento y facilitar su dosificación y administración [10], [11].

2.2.1. Medicamentos de patente

Los medicamentos pueden clasificarse de acuerdo a sus derechos de explotación en medicamentos de patente y medicamentos genéricos [8].

Los medicamentos de patente (Brand Name Drug, en inglés) [10] son medicamentos nuevos que surgen como resultado de una investigación profunda por parte de los laboratorios farmacéuticos, con el fin de sanar un padecimiento específico. Por este descubrimiento y desarrollo los países le otorgan una patente, lo que permite al laboratorio fabricante tener la exclusividad de la producción de dicho medicamento. La patente incluye al fármaco, la formulación, el proceso de producción y la marca registrada [8], [12]. Una vez que el periodo de exclusividad de la patente termina cualquier otro laboratorio puede fabricar el medicamento, surgiendo así los medicamentos genéricos.

2.2.1.1. Patentes

El proceso para desarrollar y comercializar un nuevo medicamento implica grandes inversiones de dinero y tiempo ya que incluye desde el desarrollo del nuevo fármaco hasta los estudios clínicos en humanos que garantizan la eficacia y seguridad del nuevo medicamento. Por lo que la patente le permite al laboratorio fabricante recuperar la inversión y obtener ganancias del producto desarrollado [4], [12].



El Acuerdo sobre los Aspectos de los Derechos de Propiedad Intelectual relacionados con el Comercio (ADPIC), que se concluyó en 1994, establece la protección de patentes para los medicamentos y otros productos farmacéuticos por un periodo mínimo de 20 años, a partir de la fecha de solicitud de la patente, para todos los estados miembros de la Organización Mundial de Comercio [1]. El ADPIC incluye algunas flexibilidades que permiten, bajo determinadas situaciones, que la duración de las patentes se acorte con el objetivo de no afectar las necesidades sanitarias de la población [1]. En México, con la entrada en vigor de la reforma a la propiedad intelectual, en 1991, también se estableció la duración de las patentes de procesos y productos farmacéuticos en 20 años [13].

El período efectivo de la patente después de que un medicamento finalmente es comercializado suele ser de siete a doce años ya que el laboratorio solicita la patente mucho antes de que comience con los ensayos clínicos del medicamento [14].

En algunos casos el laboratorio que posee la patente puede renovarla al hacer modificaciones químicas del fármaco obteniendo así una nueva molécula significativamente diferente a la original pero esto puede requerir de nuevos ensayos clínicos y de una nueva solicitud de la patente. Además el nuevo medicamento tendrá que competir con los nuevos medicamentos genéricos del fármaco original, al menos que las agencias regulatorias encuentren fallas en el fármaco original y lo retiren por completo del mercado [14].

En general las políticas de patentes pretenden fomentar la inversión en investigación y desarrollo de nuevos medicamentos por parte de los grandes laboratorios farmacéuticos y así aumentar las opciones de tratamiento para los diferentes padecimientos de la población.

2.2.2. Medicamentos genéricos

La definición de medicamento genérico cambia de país a país y en algunos no existe como tal [1].

En México un medicamento genérico se define como la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual



concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopeicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia [5].

Un medicamento genérico sí puede diferir al de patente en características como el color, forma, tamaño, sabor, sin que estas modifiquen su comportamiento [4].

2.2.2.1. Comercialización de un medicamento genérico

Los medicamentos genéricos pueden ser comercializados una vez que la patente del medicamento innovador ha expirado (o en situaciones especiales, como por ejemplo, que la patente sea impugnada con éxito por el laboratorio de medicamentos genéricos, que el fármaco que se pretende utilizar no esté patentado o que en el país que se pretende fabricar el medicamento innovador no esté bajo la protección de una patente) [14].

Antes de que el medicamento genérico pueda salir al mercado es sometido a una inspección rigurosa por parte de las agencias regulatorias en la que el laboratorio fabricante debe demostrar, entre otras cosas, la confiabilidad de los métodos analíticos y de los procesos de fabricación utilizados, la bioequivalencia y estabilidad del producto y la calidad de las materias primas y del medicamento.

En México, la regulación de los medicamentos está a cargo de la COFEPRIS y ante ella se presenta el expediente de registro que contiene toda la información requerida para la comercialización del medicamento genérico. Si la COFEPRIS determina que el medicamento genérico cumple con todos los requerimientos de la ley, le otorga un registro sanitario, es decir, una licencia con la cual se puede comenzar a comercializar dicho medicamento.

2.2.2.2. Economía de los medicamentos genéricos

El bajo costo de los medicamentos genéricos se debe principalmente a que los laboratorios fabricantes no tienen que repetir los estudios de investigación y desarrollo, ni los ensayos clínicos por los que atravesó el medicamento innovador



para demostrar su seguridad y eficacia. Otro factor que influye en su bajo costo es la competencia que se presenta entre los múltiples genéricos de un mismo fármaco, ya que a menudo se otorgan permisos de comercialización a diferentes laboratorios para un mismo producto.

En México el mercado de genéricos ha permitido ahorros por 26 mil 102 millones de pesos [15]. El consumo de medicamentos genéricos ayudó a reducir el gasto mensual del sector público en medicamentos a casi la mitad, entre 2011 y 2016, al pasar de 894 millones de pesos mexicanos en 2012, a 460 millones de pesos mexicanos en 2016. Al mismo tiempo, el volumen total de medicamentos adquiridos por el sector público se cuadruplicó en ese período, al pasar de 4,4 millones a 18,4 millones de unidades [3].

2.2.3. Plan de medicamentos genéricos en México

En México en agosto del 2011 la COFEPRIS implementó la estrategia de liberación de medicamentos genéricos. La estrategia tuvo como objetivo liberar el mayor número de medicamentos genéricos y así aumentar su oferta y distribución. Se estableció la liberación de paquetes a través del análisis del valor del mercado de estas sustancias y en el número de solicitudes de registro de cada una. También se priorizó la liberación de los medicamentos en base al impacto en la salud y en la economía de la población. En la estrategia participaron la Unidad de Análisis Económico de la Secretaría de Salud, la COFEPRIS y el Instituto Mexicano de Propiedad Intelectual (IMPI). Estas instituciones realizaron un mapeo de los fármacos que dejaron de estar protegidos por patentes entre 2007 y 2011 e identificaron 27 fármacos de carácter prioritario considerando la fecha de vencimiento de la patente y el monto de la compra pública de la sustancia activa [16].

A partir de esta política, hasta abril del 2018, la COFEPRIS ha lanzado 16 paquetes de medicamentos genéricos autorizando así la introducción de 590 medicamentos genéricos, correspondientes a 43 fármacos [15], utilizados en el tratamiento de 21 problemas de salud que representan alrededor del 70% de las principales causas de muerte en México [3], entre las que destacan enfermedades



cardiovasculares, oncológicas y diabetes [16]. La estrategia también propició una disminución promedio en los precios, de los medicamentos genéricos liberados, del 61% lo que ha permitido aumentar el volumen de compras del sector público y en general ha incrementado el acceso a medicamentos de la población mexicana [16].

2.2.4. Producción y calidad en los medicamentos

La calidad es el grado en el que un conjunto de características inherentes a un producto, servicio, proceso, persona, organización, sistema o recurso cumple con las especificaciones establecidas [17]. Cuando se detecta un incumplimiento de estas se está frente a una ausencia de calidad.

En ocasiones se puede llegar a creer que los medicamentos de patente, más caros, son de mejor calidad que los medicamentos genéricos, más económicos, sin embargo, la calidad debe de ser la misma para todos los medicamentos, sin importar si son de patente o genéricos [1].

Para asegurar la calidad de los medicamentos el sector farmacéutico implementa sistemas de aseguramiento de la calidad que cubren las áreas de diseño, desarrollo, producción, control de calidad, distribución, almacenamiento, transporte, inspección del medicamento y vigilancia post-comercialización (farmacovigilancia). De estas áreas el proceso de producción es el más importante para asegurar que los lotes de los medicamentos son producidos consistentemente, por lo que para asegurar que se realice bajo control se debe de trabajar bajo las buenas prácticas de manufactura (BPM) [18]. Un lote es la cantidad de un fármaco o un medicamento, que se produce en un ciclo de fabricación y cuya característica esencial es su homogeneidad [19].

Las BPM son el conjunto de lineamientos y actividades relacionadas entre sí, destinadas a asegurar que los medicamentos elaborados tengan y mantengan las características de identidad, pureza, seguridad, eficacia y calidad requeridas para su uso. Trabajar bajo estas prácticas otorga la confianza de reproducir en cada lote del medicamento fabricado, las mismas especificaciones de calidad e intercambiabilidad y garantizan la uniformidad del comportamiento de las unidades del producto dentro de un lote de producción y entre lotes diferentes [18].



2.3. DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS

La disolución es un proceso mediante el cual una sustancia sólida pasa a formar parte de un medio líquido, en el cual es soluble, formando una mezcla homogénea.

Cuando una forma de dosificación sólida entra en contacto con un medio acuoso el medio humedece su superficie y penetra en la forma farmacéutica, posteriormente el medicamento se comienza a dividir en aglomerados de menor tamaño y los excipientes y el fármaco se dispersan en el medio formando una solución [20].

En el área farmacéutica los estudios de disolución permiten medir la liberación de un principio activo a partir de la forma de dosificación que lo contiene y la disolución de este en el medio de prueba [11]. La importancia de los estudios de disolución se basa en el hecho de que para que un fármaco se absorba y llegue a estar disponible en la circulación sistémica previamente debe disolverse. La forma en que se disuelve un principio activo tiene un efecto significativo en su actividad farmacológica y en algunos casos, cuando el paso limitante para la absorción es la disolución, se ha observado una relación *in vitro-in vivo*, es decir, que la velocidad de disolución *in vitro* predice el comportamiento *in vivo* [11], por lo que actualmente, en algunos casos, los estudios de disolución pueden llegar a remplazar a los estudios clínicos para demostrar bioequivalencia [19].

2.3.1. Modelo de la capa estacionaria

En 1897, Arthur A. Noyes y Willis R. Whitney publicaron sus estudios sobre la disolución en los cuales encontraron que la velocidad de disolución (dC/dt) es proporcional a la diferencia entre la solubilidad de saturación (C_s) de la sustancia y la concentración disuelta (C) en un determinado momento (t). Esto se expresa matemáticamente en la Ecuación 1 en donde k es una constante de proporcionalidad.

$$\frac{dC}{dt} = k * (C_s - C)$$

Ecuación 1. Ecuación de Noyes y Whitney



Noyes y Whitney aseguraron que la disolución de una sustancia se da con la formación de una fina capa de solución saturada alrededor de la partícula sólida, llamada capa estacionaria, a través de la cual las moléculas difunden a la fase acuosa con menor concentración [21]. Este proceso de difusión permite la continuidad de la disolución la cual puede mantenerse mientras el medio de disolución no se sature [22].

En 1900, Erich Brunner y Stanislaus von Tolloczko complementaron las observaciones de Noyes y Whitney asegurando que la velocidad de disolución también depende de la superficie expuesta de la sustancia sólida (S), al medio de disolución.

En 1904 Nernst y Brunner, basados en el concepto de la capa de difusión, publicaron la siguiente ecuación:

$$\frac{dC}{dt} = \frac{D S}{V h} (C_s - C)$$

Ecuación 2. Ecuación de Nernst-Brunner

La Ecuación 2 se conoce como la ecuación de Nernst-Brunner en donde D es el coeficiente de difusión, h es el espesor de la capa de difusión y V es el volumen del medio de disolución [21].

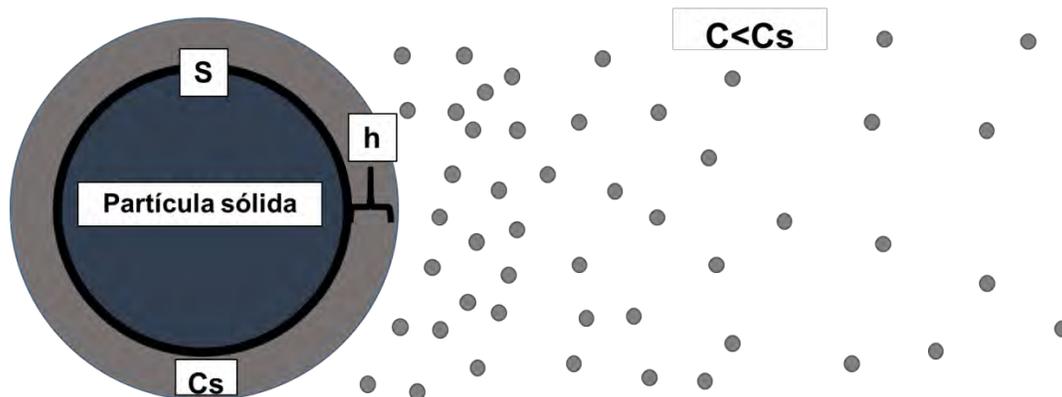


Figura 1. Representación del modelo de la capa estacionaria.



En la Figura 1 se representa una partícula sólida con una superficie, S , alrededor de la cual se forma la capa estacionaria, de grosor h , y con concentración de saturación, C_s , por la que el fármaco difunde a través de un gradiente de concentración hacia el medio de disolución en donde la concentración, C , es menor.

En 1951 y 1961 Higuchi y Danckwerts, respectivamente, propusieron modelos diferentes al de la capa estacionaria en los que se hacía énfasis en el transporte interfacial de las moléculas [21].

2.3.2. Tipos de pruebas de disolución

Generalmente las pruebas de disolución permiten evaluar la liberación del fármaco en formas de dosificación sólidas de administración oral [23]. Estas pruebas se utilizan de forma rutinaria en control de calidad y en investigación y desarrollo (I + D).

Existen dos tipos de pruebas de disolución las cuales son:

- Pruebas puntuales: Estas pruebas únicamente evalúan la cantidad de fármaco disuelto en un tiempo determinado por lo que no proporcionan información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve [11]. Su uso es útil para el control de calidad del medicamento, para garantizar la reproducibilidad lote a lote y la detección de desviaciones de fabricación. Por lo general las pruebas de disolución farmacopeicas son de este tipo [23].
- Perfil de disolución: Esta prueba considera diversos tiempos de muestreo lo que permite caracterizar la velocidad de disolución. Son útiles para guiar el desarrollo de una nueva formulación, para mantener la calidad y el desempeño del medicamento después de realizar cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el escalamiento del proceso de fabricación. En algunos casos también son útiles para hacer predicciones del comportamiento *in vivo* de un medicamento [23].



Cuando vence la patente de un medicamento innovador las agencias regulatorias emiten especificaciones para las pruebas de disolución en base al comportamiento *in vitro* de lotes del medicamento innovador que han demostrado su seguridad y eficacia en estudios clínicos. Estas especificaciones al ser emitidas por las agencias regulatorias se convierten en especificaciones oficiales que deben de ser cumplidas por todos los medicamentos genéricos del mismo fármaco, a excepción de que se demuestre que el incumplimiento de las especificaciones de disolución no tiene un impacto sobre la bioequivalencia del producto [23].

2.3.3. Aparatos 1 y 2 para las pruebas de disolución

En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) se mencionan diferentes aparatos para realizar los estudios de disolución. La elección de cada uno de ellos depende del estudio que se quiera realizar, de la forma farmacéutica y de la naturaleza del fármaco.

Los aparatos más utilizados en control de calidad y en I + D son el 1 y el 2. Ambos aparatos se montan en un equipo conocido como disolutor el cual consta de un baño de agua (o de chaquetas de calentamiento) que permite mantener la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El contenedor del baño de agua debe de ser transparente para que permita observar el desarrollo de la prueba. Seis unidades de prueba, cada una constituida de un vaso cilíndrico con fondo semiesférico de vidrio o de otro material inerte y transparente, con capacidad para 1000 mL con tapa que se puede ajustar para retardar la evaporación y que permite la inserción de un termómetro y la cánula toma muestra, eje transmisor de acero inoxidable que se coloca al centro del vaso y permite agitar su contenido, regulador de velocidad de rotación para mantener la velocidad de trabajo constante y los aparatos de agitación que son canastillas en el caso del aparato 1 o paletas en el caso del aparato 2 [11].

2.4. FACTOR DE SIMILITUD f_2

Para comparar los perfiles de disolución de dos medicamentos se puede utilizar el factor de similitud (f_2), que es un valor puntual que proviene de un modelo



matemático y permite relacionar, a través de una transformación logarítmica, la similitud entre los perfiles de disolución [11].

El f_2 está definido en la Ecuación 3:

$$f_2 = 50 * \text{Log} \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

Ecuación 3. Modelo matemático del f_2

Donde:

n= número de tiempos de muestreo

Rt= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el tiempo t de muestreo.

Pt= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el tiempo t de muestreo.

El valor del f_2 va de 0 a 100 y si su valor es mayor o igual a 50 se considera que los perfiles de disolución son similares ya que se ha demostrado que cuando el valor promedio de las diferencias es del 10%, el valor del f_2 es igual a 49.89, lo que por simplicidad se redondea a 50 [24].

Para utilizar este modelo se requiere que [11], [19], [23]:

- Los tiempos de muestreo sean idénticos para ambos medicamentos.
- Al menos se deben de tener tres tiempos de muestreo.
- Los perfiles de disolución deben de realizarse bajo las mismas condiciones de operación.
- El coeficiente de variación (CV%) del porcentaje disuelto del primer tiempo de muestreo no sea mayor al 20% y que sea menor al 10% para los tiempos subsecuentes. Si esta condición no se cumple se pueden utilizar otros modelos matemáticos.
- La curva de disolución se evalúe en su parte ascendente y en la meseta.

Recomendaciones para comparar perfiles de disolución mediante f_2 [11], [19], [23]:

- Realizar los perfiles con 12 unidades de cada lote del medicamento estudiado.



- Calcular el valor del f_2 con los valores promedio de las 12 unidades considerando los valores desde el primer tiempo de muestreo hasta después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Seleccionar por lo menos 5 tiempos de muestreo que permitan caracterizar adecuadamente la curva ascendente y la meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.

Recomendaciones para realizar un perfil de disolución [11], [19], [23]:

- Los métodos analíticos utilizados para la cuantificación de las muestras provenientes del perfil de disolución deben de estar validados.
- El volumen extraído en los muestreos puede o no reponerse y en el caso de que no se reponga no se debe de extraer más del 10% del medio de disolución.
- El medio de disolución debe de ser desgasificado para evitar la interferencia de los gases disueltos en el medio.

2.5. VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

Un método analítico se refiere a la forma de realizar un análisis para un analito específico en una muestra. En él se describe la secuencia de actividades, los recursos materiales, las condiciones de los equipos y parámetros que se deben de cumplir [25], [26].

Existen métodos analíticos con diferentes objetivos, algunos están destinados a garantizar la identidad del analito en la muestra, otros a detectar y/o cuantificar la presencia de impurezas y otros a cuantificar al analito.

La validación de un método analítico es el proceso por el cual se demuestra, mediante estudios de laboratorio, que el método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada [26], lo que garantiza la confiabilidad del método.

Los parámetros típicos de validación que deben considerarse para los métodos analíticos de cuantificación son [25], [26]:

- Exactitud. Es la concordancia entre el valor que se acepta como verdadero o de referencia y el valor obtenido con el método analítico.



- Precisión. Expresa el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales obtenidos cuando el método analítico se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea. La precisión puede considerarse en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.
 - Repetibilidad: expresa la precisión entre resultados independientes obtenidos bajo las mismas condiciones de operación durante un intervalo corto de tiempo.
 - Precisión intermedia: Se refiere a la concordancia entre resultados independientes obtenidos en el mismo laboratorio, en diferentes días, analistas, equipos, etc. En los casos en los que se ha demostrado la reproducibilidad este parámetro no es necesario.
 - Reproducibilidad: Es la precisión entre resultados independientes obtenidos en diferentes laboratorios.
- Especificidad. Es la capacidad del método para obtener una respuesta debida únicamente al analito de interés y no a otros componentes de la muestra.
- Linealidad. Es la capacidad, dentro de un intervalo definido, para asegurar que los resultados experimentales obtenidos directamente o por medio de una transformación matemática son directamente proporcionales a la concentración del analito en la muestra.
- Intervalo. Son las concentraciones incluidas entre la concentración superior e inferior (incluyendo éstas), para las cuales se ha demostrado que el método analítico es preciso, exacto y lineal.

En algunos casos la prueba de adecuabilidad del sistema forma parte de los procedimientos analítico. Esta prueba consiste en verificar que el sistema (instrumento, analista, equipo, sustancia de referencia, entre otros) opera con base a criterios preestablecidos, que permiten asegurar la confiabilidad de los resultados de un método analítico [25], [26].



2.5.1. Validación de métodos analíticos para perfiles de disolución

La validación del método analítico para cuantificar perfiles de disolución ayuda a descartar la interferencia de los excipientes en la cuantificación del fármaco. Se realiza para el medicamento de prueba y de referencia utilizando el mismo método analítico y con una muestra pulverizada, homogénea y representativa de cada producto [11].

La Norma Oficial Mexicana 177-SSA1-2013 (NOM-177) establece los parámetros de validación con el fármaco y con el medicamento para métodos analíticos de perfiles de disolución. Estos se muestran a continuación:

Tabla 1. Parámetros de validación con el fármaco, metodología a seguir y criterios de aceptación.

Validación con el fármaco		
Parámetro	Metodología	Criterio de aceptación
Linealidad	Preparar una curva, por duplicado, con al menos 5 niveles (sin incluir el cero)	$r \geq 0.99$ ERR < 2%
Precisión	Con los datos de linealidad del sistema calcular el CV% del factor de respuesta.	CV% \leq 2%
Estabilidad de la muestra	Calcular la diferencia absoluta (DA) del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final	DA \leq 3%
Influencia del filtro	Calcular la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar	DA \leq 2%



Tabla 2. Parámetros de validación con los medicamentos, metodología a seguir y criterios de aceptación.

Validación con el medicamento		
Parámetro	Metodología	Criterio de aceptación
Linealidad	Preparar una curva, por triplicado, con al menos 5 niveles (sin incluir el cero)	$r \geq 0.99$ $ERR < 3\%$
Exactitud	Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación (R%) de los datos de linealidad para cada nivel	El promedio del R% no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.
Precisión	Repetibilidad: Con los datos de exactitud del método, calcular el CV% del porcentaje cuantificado	$CV\% \leq 3\%$
	Precisión intermedia: Para cada condición de interés evaluar su efecto analizando, como indica el método propuesto, una muestra homogénea de la disolución del producto, por triplicado y calcular el porcentaje cuantificado.	$CV\% \text{ global} \leq 3\%$
Selectividad	Demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra	Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud



2.6. DIABETES

La diabetes mellitus es una enfermedad metabólica crónica causada por una deficiencia en la secreción de insulina (hormona que regula la glucosa en la sangre) por parte del páncreas y a menudo está combinada con una resistencia insulínica. Se caracteriza por una concentración sanguínea de glucosa elevada o hiperglucemia, que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas, especialmente los nervios y los vasos sanguíneos. Los trastornos metabólicos de la diabetes, al cabo de muchos años, dan lugar a varias complicaciones entre las que destacan la ceguera por daño a la retina, insuficiencia renal, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y amputación de los miembros inferiores [27], [28].

Existen dos tipos principales de diabetes [27]:

- Diabetes tipo 1. Se caracteriza por una deficiencia absoluta de insulina que se debe a la destrucción autoinmunitaria de las células beta pancreáticas. Estos pacientes deben de ser tratados forzosamente con insulina.
- Diabetes tipo 2 (DM-T2). Su patogenia se caracteriza por dos factores importantes, una insulinoresistencia (que precede a la diabetes establecida) y una alteración de la secreción de insulina. La enfermedad se suele desarrollar en la edad adulta en personas con sobre peso. El tratamiento inicial es dietético, aunque suele ser necesario añadir hipoglucemiantes orales y un tercio de los casos termina por necesitar insulina.

2.6.1. Diabetes en México

Desde el año 2000, la DM-T2 en México es la primera causa de muerte entre las mujeres y la segunda entre los hombres [29]. Según los datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, en 2012 el 9.2% de la población adulta padecía esta enfermedad [30]. En el año 2015 la DM-T2 fue la causa del 15.0% de las defunciones en el país [31] y actualmente se estima que al año fallecen alrededor de 98 mil personas a causa de esta enfermedad, por este motivo, la Secretaría de



Salud emitió una declaratoria de emergencia epidemiológica para fomentar su prevención y control [30].

La atención y el tratamiento de la DM-T2 conllevan grandes gastos económicos para los pacientes y para el sistema de salud público. En el año 2013 los costos relacionados con el tratamiento de esta enfermedad se estimaron en 179,495.3 millones de pesos lo que representó el 1.11% del PIB [32].

2.7. PIOGLITAZONA

La Pioglitazona es un fármaco que se utiliza en el tratamiento de la DM-T2 ya que reduce la concentración de glucosa en sangre (glucemia). Forma parte de la familia de las tiazolidinedionas (o glitazonas) siendo el único fármaco de esta familia con uso clínico [27].

La reducción de la glucemia suele acompañarse de disminución de insulina y ácidos grasos libres. El efecto de la Pioglitazona es aditivo con el de otros hipoglucemiantes orales en términos de efecto sobre la glucemia y en estudios a corto plazo se ha demostrado la eficacia de su uso en combinación con la metformina o con una sulfonilurea en pacientes cuya glucemia no se controla adecuadamente con sólo uno de estos fármacos [27].

2.7.1. Propiedades fisicoquímicas

La Pioglitazona (cuyo nombre IUPAC es: 5 - [[4- [2- (5-etilpiridin-2-il) etoxi] fenil] metil] -1,3-tiazolidina-2,4-diona) [33], contiene un carbono asimétrico y el compuesto se sintetiza y se usa como la mezcla racémica. Los dos enantiómeros se interconvierten *in vivo* y no se han encontrado diferencias en su actividad farmacológica. La Pioglitazona sólo se encuentra disponible en el mercado como clorhidrato de Pioglitazona [34].



Estructura molecular:

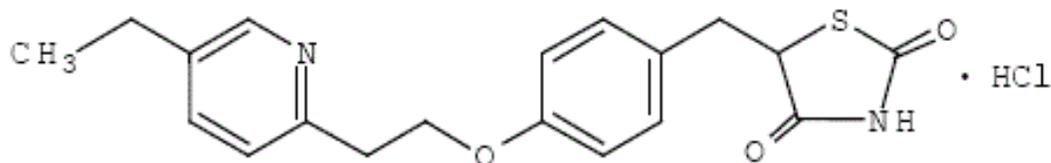


Figura 2. Estructura molecular del Clorhidrato de Pioglitazona (forma comercial de la Pioglitazona) [34].

Tabla 3. Propiedades fisicoquímicas del Clorhidrato de Pioglitazona.

Propiedad	Información
Fórmula molecular	$C_{19}H_{20}N_2O_3S \cdot HCl$ [34]
Peso molecular	392.893 g/mol
Descripción	polvo cristalino blanco e inodoro [34]
Punto de fusión	183-184°C
Clasificación biofarmacéutica	Clase II (baja solubilidad y alta permeabilidad) [34]
pKa	Es una base débil con dos pka, pka1= 5.8 (por la piridina, débilmente básica) y pka2= 6.8 (por la estructura tiazolidindiona, ácida) [35].
Solubilidad	Soluble en N, N dimetilformamida, metanol y dimetil sulfóxido, ligeramente soluble en etanol anhidro, muy poco soluble en acetona y acetonitrilo, prácticamente insoluble en agua e insoluble en éter [35], [36]. La solubilidad en agua de la Pioglitazona es dependiente del pH, a valores por debajo del pka1 y por encima del pka2 su solubilidad aumenta significativamente con la ionización progresiva de la molécula [35]. Se ha observado que su solubilidad es de 4.4 mg/mL a pH de 1.2, de 0.042 mg/mL a pH de 3.0, de 0.005 mg/mL a pH 4.0, de 0.0005 mg/mL a pH de 5.0 y de 0.0003 mg/mL a pH de 6.8 [36].



2.7.2. Farmacodinamia

La Pioglitazona es un agonista del receptor activado por el proliferador de peroxisomas gama (PPAR- γ), que es un receptor nuclear que modula la transcripción de una serie de genes sensibles a la insulina implicados en el control del metabolismo de la glucosa y los lípidos. Los receptores PPAR- γ se encuentran en tejidos importantes para la acción de la insulina, como el tejido adiposo, el músculo esquelético y el hígado [34]. Esta interacción del PPAR- γ con la Pioglitazona produce una reducción en la síntesis hepática de glucosa y aumenta la captación de glucosa en el músculo, mejorando así la actividad de la insulina endógena [27].

2.7.3. Farmacocinética

Debido a que la solubilidad de la Pioglitazona es fuertemente dependiente del pH se considera que después de la administración oral la Pioglitazona se disuelve completamente en el estómago, a pH bajo, y que al pasar al intestino delgado, a pH mayor, se precipita. El precipitado de Pioglitazona en el intestino delgado debe de volver a disolverse para ser absorbido y llegar a la circulación sistémica [35], [36].

La Pioglitazona se absorbe con rapidez ya que alcanza la concentración plasmática máxima en menos de 2h y su absorción es casi completa [27]. El alimento retrasa su absorción a tres o cuatro horas aunque no altera su grado de absorción [34].

Se fija intensamente (>99%) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina sérica, al igual que sus metabolitos (> 98%) [34].

La Pioglitazona sufre metabolismo hepático [27] y se metaboliza ampliamente por hidroxilación y oxidación; los metabolitos también se convierten parcialmente en conjugados de glucurónido o sulfato [34]. Es metabolizada principalmente por una isoenzima de la CYP2C y por la CYP3A4, que generan los metabolitos activos [27]. Los principales metabolitos activos de la pioglitazona son el M-III (derivado ceto) y el M-IV (derivado hidroxílico), en estado estacionario, M-III y M-IV alcanzan concentraciones séricas iguales o mayores que las de la Pioglitazona [34].



La Pioglitazona presenta una semivida de eliminación corta (<7h) para el fármaco original, aunque considerablemente mayor (hasta 24h) para sus metabolitos [27]. El fármaco se excreta principalmente en forma de metabolitos y sus conjugados, la eliminación renal de la Pioglitazona es muy poca (del 15% al 30%) y se cree que la mayor parte de la dosis oral se excreta en la bilis y se elimina en las heces [34]. Su efecto máximo sobre la glucemia se observa hasta después de 1 a 2 meses de iniciado el tratamiento [27].

2.7.4. Efectos adversos

Los efectos adversos más habituales de la Pioglitazona son el aumento de peso y la retención de líquidos. Es frecuente un aumento de peso de 1 a 4 kg que generalmente se estabiliza entre los 6 y 12 meses de su uso. El incremento de peso en parte se debe a una retención de líquidos ya que se produce un incremento del volumen plasmático de hasta 500 mL. La retención de líquidos puede aumentar el riesgo cardiovascular en insuficiencias cardíacas [27].

También se ha observado que su uso crónico duplica el riesgo de fracturas en mujeres con DM-T2, sin un aumento significativo de este riesgo en hombres con DM-T2 [37].

Tomar Pioglitazona por más de 1 año puede aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de vejiga [34].

Puede llegar a producir cefaleas y trastornos digestivos. Está contra indicada en mujeres embarazadas o lactantes y niños [34].

2.7.5. Medicamentos de Pioglitazona en México

El medicamento de patente de la Pioglitazona es ACTOS®. Fue desarrollado por Takeda Pharmaceutical Company Limited y es comercializado por Eli Lilly and Company. Está disponible en tabletas de administración oral que contienen 15 mg, 30 mg o 45 mg, de Pioglitazona. Su formulación contiene lactosa monohidratada, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa, calcio, y estearato de magnesio [34].

En 2011, una vez que la patente de ACTOS®, en México, venció se comenzó con la venta de los medicamentos genéricos de Pioglitazona. Actualmente alrededor



de 15 laboratorios han comenzado a producir los medicamentos genéricos lo que ha resultado en una reducción promedio del 88.5% en los precios de los medicamentos de Pioglitazona [38].



CAPÍTULO 3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Mediante perfiles de disolución evaluar la reproducibilidad lote a lote, intra e inter laboratorio, del medicamento de patente y de tres medicamentos genéricos de Pioglitazona, 15 mg.

3.2. OBJETIVOS PARTICULARES

Validar un método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR) útil para la cuantificación de las muestras de Pioglitazona provenientes de los perfiles de disolución.

Obtener el perfil de disolución de los lotes elegidos y compararlos mediante la prueba de f_2 .



CAPÍTULO 4. HIPÓTESIS

Ya que se espera que no existan diferencias, intra e inter laboratorio, en los perfiles de disolución de los lotes analizados, se plantea la siguiente hipótesis:

Los perfiles de disolución de los diferentes medicamentos son iguales entre sí.

También se espera que no existan diferencias en los porcentajes disueltos, en un mismo tiempo de muestreo, entre dos medicamentos diferentes por lo que se plantean las siguientes hipótesis:

Hipótesis nula (H_0): No existe diferencia entre los porcentajes disueltos de dos medicamentos diferentes, en un mismo tiempo de muestreo.

Hipótesis alterna (H_1): Existe diferencia entre los porcentajes disueltos de dos medicamentos diferentes, en un mismo tiempo de muestreo.



CAPÍTULO 5. PARTE EXPERIMENTAL

5.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

El método analítico, para cuantificar las muestras de los perfiles de disolución, se validó para el fármaco, el medicamento de referencia y para los tres medicamentos genéricos. La validación de cada medicamento se realizó con 10 tabletas, de un mismo lote.

Se evaluaron los siguientes parámetros de desempeño:

- Parámetros de validación con el fármaco: linealidad, precisión, estabilidad de la muestra e influencia del filtro.
- Parámetros de validación con el medicamento: linealidad, exactitud, precisión (repetibilidad y reproducibilidad) y selectividad.

Tabla 4. Información general de los medicamentos utilizados.

Información	Medicamento			
	Referencia	Genérico 1	Genérico 2	Genérico 3
Fabricante	Takeda/ Eli Lilly	Maver	Ultra- laboratorios	Serral
Denominación genérica	Clorhidrato de Pioglitazona	Clorhidrato de Pioglitazona	Clorhidrato de Pioglitazona	Clorhidrato de Pioglitazona
Denominación distintiva	Zactos®	Gliozac®	NA	NA
Forma farmacéutica	Tabletas	Tabletas	Tabletas	Tabletas
Dosis	15mg	15mg	15mg	15mg
Número de registro	081M2000 SSA IV	238M2011 SSA IV	231M2011 SSA IV	280M2011 SSA IV



Tabla 5. Lotes y caducidad de los medicamentos utilizados para la validación del método analítico.

Laboratorio	Lote	Caducidad
Takeda/Eli Lilly	752015	19 nov 18
Maver	175480	Oct 19
Ultra-laboratorios	17k280	Oct 19
Serral	161269	Jul 18

5.1.1. Instrumentos, equipos, reactivos y materiales

5.1.1.1. Instrumentos y equipos

Columna de 15 cm x 4.6 mm empacada con L1 de 5 μ m, Waters

Cromatógrafo de CLAR-UV, Hewlett Packard modelo 1050

Potenciómetro, Hanna H1 221

Balanza analítica, Denver instrument

Sonicador, Cole-Parmer 8894

Disolutor, Labindia DS 8000

Parrilla con agitación magnética, Thomas Scientific

Termómetro

5.1.1.2. Reactivos

Tabletas del medicamento innovador de Pioglitazona

Tabletas de los medicamentos genéricos de Pioglitazona

Ácido clorhídrico, J.T. Baker

Cloruro de potasio RA



Sustancia de referencia de Clorhidrato de Pioglitazona, Sigma-Aldrich, pureza 99.3%, lote LRAA5299

Acetonitrilo, J.T. Baker

Acetato de amonio

Ácido acético glacial

Agua desionizada. Milli- Q

Agua destilada. Millipore

5.1.1.3. Materiales

Membranas de filtración con poro de 0.45 μm

Filtros de 0.45 μm

Matraces volumétricos de 100, 50 y 25 mL

Pipetas volumétricas de 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0 y 10 mL

Pipeta graduada de 5 mL

Probeta de 500 y 1000 mL

Pipeta graduada de 5 mL

Vasos de precipitados de 250 mL

Barra magnética de agitación

Viales de 1.5 mL

Mortero con pistilo de porcelana

Pizeta

Tubos de ensaye de 15 mL



5.1.2. Soluciones

5.1.2.1. Fase móvil

Mezcla de acetonitrilo, acetato de amonio 0.1 M y ácido acético glacial (25:25:1).

- Disolución de acetato de amonio 0.1 M: Pesar el equivalente a 3.8578 g de acetato de amonio (AcONH_4) y colocarlos en un matraz volumétrico de 500 mL, agregar 200 mL de agua grado HPLC, agitar hasta formar una disolución homogénea y posteriormente llevar a volumen.
- Preparación de la fase móvil: Colocar los 500 mL de la disolución de AcONH_4 0.1 M en un contenedor adecuado, adicionarle 20 mL de ácido acético glacial y mezclar. Filtrar la mezcla a través de una membrana con tamaño de poro de 0.45 μm . A la mezcla anterior agregarle lentamente y con agitación 500 mL de acetonitrilo (ACN) previamente filtrado.
- Método de desgasificación: Aplicar vacío con agitación magnética, a la fase móvil, durante 5 minutos y posteriormente someter a baño de ultrasonido durante 10 minutos.

5.1.2.2. Medio de disolución

- Preparación del medio de disolución: Colocar 200 mL de agua destilada en un matraz volumétrico de 1000 mL, adicionar 0.8 mL de HCl (J.T. Baker, 36.7%) y mezclar. Pesar 22.5 g de KCl y adicionarlos a la mezcla anterior. Agitar hasta que el KCl se disuelva por completo. Llevar a volumen con agua destilada. Verificar que el pH sea de 2.0 ± 0.5 y de ser necesario ajustarlo con HCl 5 N. Este medio de disolución tiene una concentración aproximada de HCl= 0.2 N y de KCl= 22.5 mg/mL
- Método de desgasificación: Calentar el medio de disolución a 41 °C y posteriormente filtrarlo a través de una membrana con tamaño de poro de 0.45 μm , con agitación magnética y aplicando vacío.



5.1.2.3. Solución stock del fármaco

Pesar el equivalente a 10 mg de Pioglitazona (0.0111 g de la sustancia de referencia de Clorhidrato de Pioglitazona) y depositarlos en un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 20 mL de ACN, mezclar y poner en baño de ultrasonido por 20 minutos para disolver. Dejar enfriar la disolución y posteriormente llevar al aforo con medio de disolución. Esta disolución tiene una concentración de Pioglitazona de 100 µg/mL.

5.1.2.4. Curva patrón del fármaco

De la solución stock del fármaco tomar alícuotas de 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, y 5.0 mL. Colocar cada una de las alícuotas en matraces volumétricos de 25 mL y llevar al aforo con medio de disolución (Tabla 6).

Tabla 6. Curva patrón de Pioglitazona.

Nivel	Alícuota de la solución stock (mL)	Volumen final (mL)	Concentración Pioglitazona (µg/mL)	% disuelto representado
0	0	25	0	0
1	0.5	25	2.0	12
2	1.0	25	4.0	24
3	2.0	25	8.0	48
4	3.0	25	12.0	72
5	4.0	25	16.0	96
6	5.0	25	20.0	120

5.1.2.5. Solución stock del medicamento

Pesar con exactitud 10 tabletas del mismo lote del medicamento en estudio y calcular su peso promedio. Utilizar el mortero con pistilo de porcelana para triturar las tabletas hasta polvo fino y homogeneizar el polvo resultante. Pesar la cantidad de polvo equivalente a 10 mg de Pioglitazona y depositarlos en un matraz volumétrico de 100 mL. Agregar 20 mL de ACN, mezclar y poner en baño de



ultrasonido por 20 minutos para disolver. Dejar enfriar la disolución y llevar al aforo con medio de disolución. Esta disolución tiene una concentración de Pioglitazona de 100 µg/mL.

5.1.2.6. Curva del medicamento

De la solución stock del medicamento en estudio tomar alícuotas de 0.5, 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, y 5.0 mL. Colocar cada una de las alícuotas en matraces volumétricos de 25 mL y llevar al aforo con medio de disolución (Ver Tabla 6).

5.1.3. Cuantificación de las muestras de la validación

Las muestras para la validación del método analítico, preparadas de acuerdo a lo indicado en cada parámetro de validación, se cuantificaron por CLAR. Se inyectó medio de disolución como blanco y se verificó que no se presentara ninguna señal en el tiempo de retención de la Pioglitazona (4.5 ± 1 minutos). Posteriormente se verificó la adecuabilidad del sistema inyectando en el cromatógrafo 6 veces un mismo nivel de la curva patrón y se calculó el CV% de las áreas obtenidas. El CV% del área de los picos no debió de ser mayor de 2.0 %. Una vez que se verificó la adecuabilidad del sistema se prosiguió a inyectar las muestras. Para cuantificar las muestras se obtuvo el área de los picos y utilizando el área promedio y la concentración de la solución inyectada en la verificación de la adecuabilidad del sistema se obtuvieron las concentraciones de Pioglitazona y los porcentajes recuperados en las muestras.

Las condiciones cromatográficas utilizadas fueron las siguientes:

Columna: Columna de acero inoxidable de 15 cm x 4.6 mm empacada con LI de 5 µm.

Fase Móvil: Mezcla de ACN, acetato de amonio 0.1 M y ácido acético glacial (25:25:1).

Temperatura de la columna: Temperatura ambiente

Flujo: 1.0 mL/min

Volumen de Inyección: 50 µL

Detector: Detector de luz UV



Longitud de onda de la determinación: 269 nm

5.1.4. Metodología para cada parámetro de validación

5.1.4.1. Validación con el fármaco

Linealidad

Se preparó la curva patrón, por duplicado, de acuerdo a lo indicado en la preparación de la curva del fármaco (punto 5.1.2.4, Tabla 6). Los niveles de la curva se colocaron en viales de 1.5 mL, se inyectaron en el cromatógrafo y se registraron las áreas de los picos correspondientes al fármaco. Se graficaron las áreas vs la concentración y se determinó el coeficiente de correlación (r), la pendiente (m) y el error relativo debido a la regresión (ERR).

Criterios de aceptación: Un $r \geq 0.99$ y un ERR no mayor al 2%.

Precisión

Con los datos de la linealidad del sistema se calculó el factor respuesta (Fr) para cada uno de los puntos de la curva y el CV% de todos los valores del Fr.

$$F_r = \frac{\text{Área}}{\text{Concentración}}$$

Criterio de aceptación: CV% del factor de respuesta menor o igual al 2%.

Influencia del filtro

De la solución stock del fármaco se tomaron alícuotas de 1 mL y 10 mL, se depositaron en un matraces volumétricos de 50 mL que se llevaron a volumen con medio de disolución (concentración de 2 y 20 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente). Las disoluciones, sin filtrar, se colocaron en seis viales, cada una, y se identificaron. Del restante de las disoluciones, con los filtros para las cánulas, se filtraron seis alícuotas de 3 mL, de cada concentración, y se colocaron en viales identificados. Se inyectaron las seis muestras sin filtrar y las seis filtradas. Se calculó la



diferencia absoluta entre el promedio de la solución filtrada (C_f) y el promedio de la solución sin filtrar (C), para cada nivel de la curva.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta entre los promedios de cada condición debe ser igual o menor al 2%.

$$DA(\%) = \left| \frac{C - C_f}{C} \right| * 100$$

Estabilidad de la muestra

De la solución stock del fármaco se tomaron alícuotas de 1 mL y 10 mL, se depositaron en un matraces volumétricos de 50 mL que se llevaron a volumen con medio de disolución, (concentración de 2 y 20 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente). De cada disolución se tomaron 10 mL, por duplicado, y se colocaron en tubos de ensaye identificados. Uno de los tubos, de cada disolución, se almacenó en refrigeración a 5°C y el otro a temperatura ambiente. Se cuantificaron las muestras, por triplicado, en cada condición de almacenamiento a las 0, 24 y 48 horas utilizando estándares recién preparados.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial (C_i) y final (C_f) debe ser menor o igual al 3%.

$$DA(\%) = \left| \frac{C_i - C_f}{C_i} \right| * 100$$

5.1.4.2. Validación con el medicamento

Linealidad

Se prepararon tres curvas del medicamento en análisis de acuerdo a lo indicado en la preparación de la curva del medicamento (punto 5.1.2.6, Tabla 6). Las disoluciones de las curvas se filtraron, se colocaron en viales y se inyectaron en el cromatógrafo. Se registraron las áreas de los picos correspondientes al fármaco, se graficaron contra sus concentraciones y se calcularon los valores de r , m y ERR.

Criterios de aceptación: Un $r \geq 0.99$ y un ERR no mayor al 3%.



Exactitud

Se calculó el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad en cada punto.

Criterio de aceptación: El promedio no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

Precisión

-Repetibilidad

Con los datos de exactitud del método, se calculó el CV% del porcentaje cuantificado.

Criterio de aceptación: El CV% del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%.

-Reproducibilidad

Metodología: Se prepararon tres curvas del medicamento en análisis de acuerdo a lo indicado en la preparación de la curva del medicamento (punto 5.1.2.6, Tabla 6), en dos días diferentes, bajo las mismas condiciones. Se calculó el CV% global del porcentaje cuantificado de cada nivel de las seis curvas.

Criterio de aceptación: El CV% global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3%.

Especificidad

Metodología: Utilizando el software ChemStation® se realizó un análisis de pureza del nivel seis de una de las curvas utilizadas en la validación con cada medicamento.

Criterio de aceptación: Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.



5.2. PERFILES DE DISOLUCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Para los perfiles de disolución se analizaron tres lotes del medicamento de referencia y tres lotes de cada uno de los medicamentos genéricos. Se utilizaron 12 tabletas por cada perfil de disolución realizado.

Los instrumentos, equipos, reactivos y materiales utilizados para realizar los perfiles de disolución fueron los mismos que se utilizaron en la validación del método analítico (punto 5.1.1), al igual que las soluciones (punto 5.1.2).

Tabla 7. Lotes y caducidad de los medicamentos utilizados para los perfiles de disolución.

Laboratorio	Clave	Lote	Caducidad	Lugar de adquisición
Takeda/Eli Lilly	EL1	C390695C	11 Jun 17	Cuajimalpa
	EL2	655442	13 Oct 17	Benito Juárez
	EL3	657035	18 Jun 18	Coyoacán
Maver	M1	155095	Dic 17	Cuajimalpa
	M2	160318	Ene 18	Cuajimalpa
	M3	163361	Dic 17	Cuajimalpa
Ultra-laboratorios	UL1	16E105	May 18	Cuajimalpa
	UL2	15M206	Dic 17	Cuajimalpa
	UL3	16K192	Oct 18	Coyoacán
Serral	S1	161269	Jul 18	Cuajimalpa
	S2	160529	Abr 18	Cuajimalpa
	S3	161905	Oct 18	Huixquilucan



5.2.1. Cuantificación de las muestras de los perfiles de disolución

Las muestras provenientes de los perfiles de disolución se cuantificaron de acuerdo a las condiciones cromatográficas de la validación del método analítico (punto 5.1.3).

Se inyectó medio de disolución como blanco y se verificó que no se presentara ninguna señal en el tiempo de retención de la Pioglitazona (4.5 ± 1 minutos). Posteriormente se verificó la adecuabilidad del sistema inyectando en el cromatógrafo 6 veces el nivel 3, concentración de $8.0 \mu\text{g/mL}$, de la curva patrón y se calculó el CV% de las áreas obtenidas. El CV% del área de los picos no debió de ser mayor de 2.0 %. Una vez que se verificó la adecuabilidad del sistema se prosiguió a inyectar la curva patrón y posteriormente las muestras. Para cuantificar las muestras se obtuvo el área de los picos y por interpolación con la curva patrón se calcularon las concentraciones de Pioglitazona y los porcentajes disueltos.

5.2.1.1. Cálculo del porcentaje disuelto

Ecuación de la curva patrón:

$$\text{Área} = m * [P] \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) + b$$

[P] = concentración de Pioglitazona $\mu\text{g/mL}$

m = pendiente

b = ordenada al origen

Cálculo de concentración de Pioglitazona:

$$[P] \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) = \frac{\text{Área} - b}{m}$$

-Cálculo de la cantidad de Pioglitazona disuelta en la muestra tomada (E_i):

$$E_i(\mu\text{g}) = [P] \left(\frac{\mu\text{g}}{\text{mL}} \right) * V_{Mta}(\text{mL})$$

$V_{Mta}(\text{mL})$ = Volumen de la muestra = 3 mL

-Cálculo de la cantidad de Pioglitazona extraída del medio de disolución al i -ésimo tiempo de muestreo (ΣE_i):

$$\Sigma E_i(\mu\text{g}) = E_{in-1} + E_{in}$$



-Cálculo de la cantidad de Pioglitazona disuelta en el vaso (D_i) en un determinado tiempo de muestreo.

$$D_i(mg) = \left([P] \left(\frac{\mu g}{mL} \right) * V_{vaso}(mL) + \sum E_i(\mu g) \right) * \left(\frac{1mg}{1000\mu g} \right)$$

$V_{vaso}(mL)$ =Volumen vaso= 900 mL

-Cálculo del porcentaje disuelto (%D) de Pioglitazona:

$$\%D = \frac{D_i(mg)}{M(mg)} * 100$$

M=Cantidad de Pioglitazona, en mg, indicada en el marbete= 15 mg

5.2.2. Obtención de los perfiles de disolución

5.2.2.1. Condiciones de la prueba de disolución

Medio de disolución: Ácido clorhídrico y solución amortiguadora de cloruro de potasio, pH 2.0 ± 0.5 , 900 mL.

Aparato de disolución: Aparato 2 USP, paletas.

Velocidad de rotación: 75 rpm

Tiempos de muestreo: 0, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos.

Temperatura del medio: $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$

Filtro: filtro con un tamaño de poro de $0.45 \mu\text{m}$.

Método de muestreo: Muestreo manual tomando 3 mL de muestra a cada tiempo de muestreo sin reposición del medio.

5.2.2.2. Procedimiento para la prueba de perfiles de disolución

En cada uno de los vasos se agregaron, con mucho cuidado de no formar burbujas, 900 mL del medio de disolución desgasificado y se esperó a que en todos los vasos el medio alcanzara la temperatura de $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$. En la punta de las cánulas para muestreo se colocaron los filtros.

Una vez que el equipo de disolución estuvo listo se agregaron de forma simultánea, a cada uno de los vasos, las tabletas e inmediatamente después se accionó el disolutor. Con las cánulas se tomaron los muestreos en los tiempos



indicados. Cada muestra que se tomó se depositó directamente en viales de 1.5 mL y se inyectó en el cromatógrafo para su cuantificación.

5.2.2.3. Análisis de los perfiles de disolución

Con los porcentajes disueltos se construyeron los perfiles de disolución de cada uno de los doce lotes analizados y se compararon mediante la prueba f_2 , utilizando el Ddsolver de Microsoft Excel.

Se compararon los porcentajes disueltos de cada lote, en cada tiempo de muestreo, mediante un análisis estadístico ANOVA, empleando el programa Statgraphics.

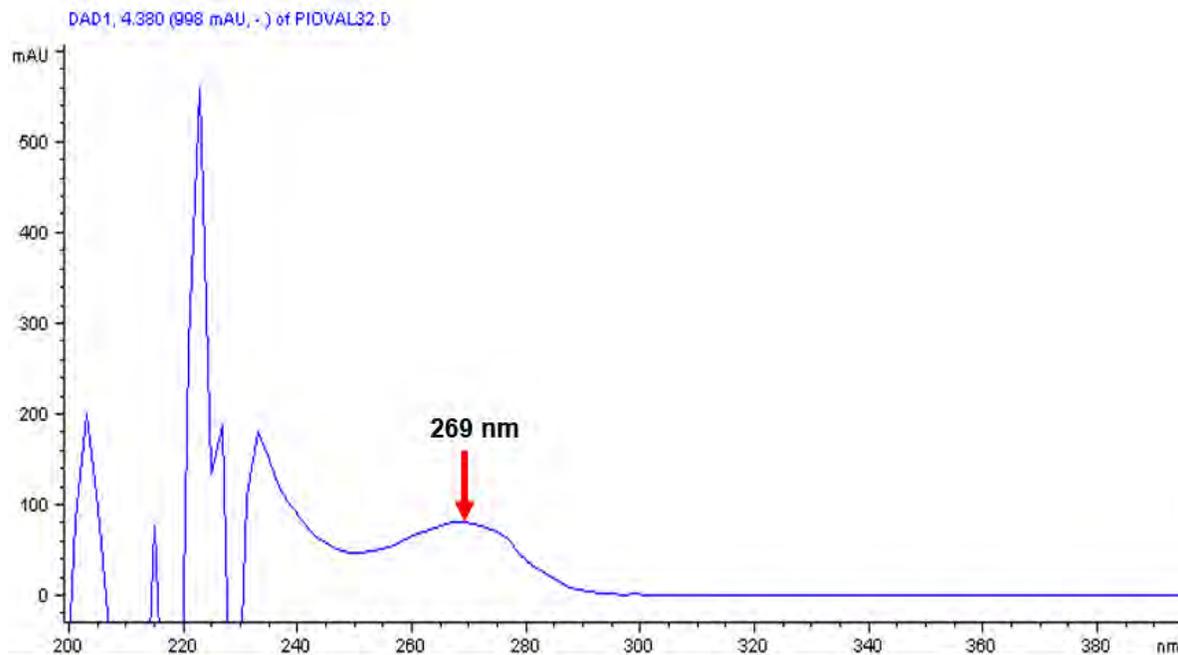
Se analizó si la disolución de los medicamentos cumplió con lo indicado en la prueba de disolución farmacopeica de tabletas de Pioglitazona, 15mg.



CAPÍTULO 6. RESULTADOS Y ANÁLISIS

6.1. RESULTADOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Antes de comenzar con la validación del método analítico se realizó un barrido, con el detector de arreglo de diodos del cromatógrafo, de 200 nm a 400 nm, del nivel seis de la curva de Pioglitazona, para corroborar que la longitud de onda de máxima absorbancia fuera la de 269 nm. Se observó que efectivamente a los 269 nm es cuando la molécula más absorbe.



Gráfica 1. Espectro de absorción de 200nm a 400 nm de la Pioglitazona.

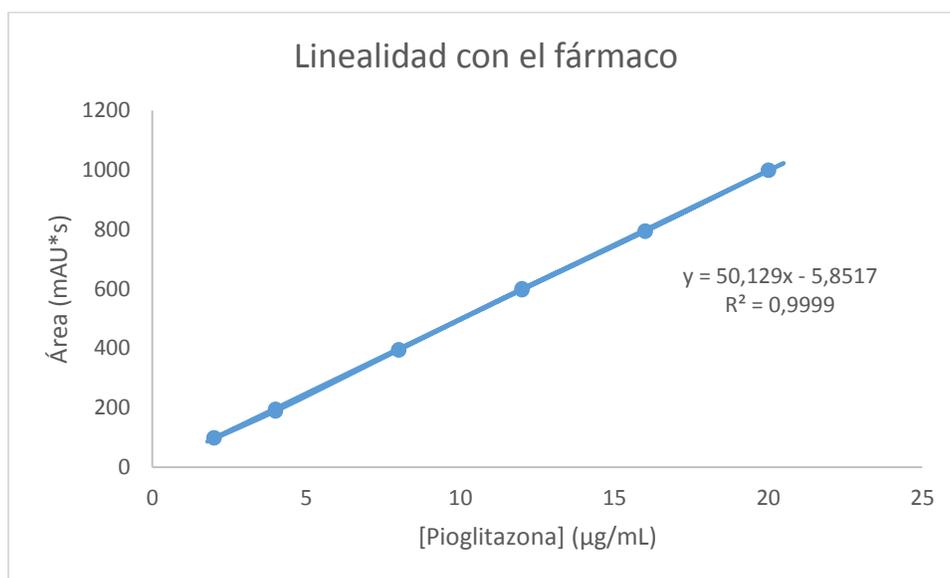


6.1.1. Resultados de la validación con el fármaco

6.1.1.1. Linealidad

Tabla 8. Datos de la linealidad con el fármaco.

[P] ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Curva 1 ($\text{mAU}\cdot\text{s}$)	Curva 2 ($\text{mAU}\cdot\text{s}$)	Promedio ($\text{mAU}\cdot\text{s}$)	
2	98.27349	97.598039	97.9357645	
4	194.30731	187.52403	190.91567	
8	394.96664	393.74298	394.35481	
12	595.67633	600.39069	598.03351	
16	793.42108	792.87836	793.14972	
20	998.81171	998.21783	998.51477	
			m	50.1293
			b	-5.8517
			r	0.99996
			ERR	0.66%



Gráfica 2. Linealidad en la respuesta del fármaco.



En la Tabla 8 se puede observar que el coeficiente de correlación (r) de las dos curvas realizadas tiene un valor de 0.99996 lo que indica que hay una correlación proporcional entre la concentración del fármaco y la señal analítica obtenida, el área, en el intervalo de concentraciones de 2 a 20 $\mu\text{g/mL}$. Ya que se obtuvo un valor de r mayor a 0.99 y de ERR menor al 2% se puede decir que la validación con el fármaco cumple con los criterios de aceptación para el parámetro de linealidad.

6.1.1.2. Precisión

Tabla 9. Datos de la precisión con el fármaco.

Área (mAU*s)	[P] ($\mu\text{g/mL}$)	Fr
98.27349	2	49.13675
194.30731	4	48.57683
394.96664	8	49.37083
595.67633	12	49.63969
793.42108	16	49.58882
998.81171	20	49.94059
97.598039	2	48.79902
187.52403	4	46.88101
393.74298	8	49.21787
600.39069	12	50.03256
792.87836	16	49.55490
998.21783	20	49.91089
	Promedio	49.22081
	DE	0.86195
	CV%	1.75

En la Tabla 9 se puede apreciar que el factor respuesta entre las diferentes concentraciones de las curvas es parecido, es decir, preciso lo cual era de esperarse ya que se observó que estas tienen un comportamiento lineal y por



ende la relación entre la concentración y el área debe de ser parecida en todos los niveles. Al calcular el CV% se obtuvo un valor de 1.75% y al ser menor al 2% la validación con el fármaco cumple con el criterio de aceptación para el parámetro de precisión.

6.1.1.3. Influencia del filtro

Tabla 10. Datos de la influencia del filtro sobre el fármaco.

Área (mAU*s)				
2µg/mL		20µg/mL		
Sin filtrar	Con filtro	Sin filtrar	Con filtro	
104.71124	91.4404	1046.32361	1028.46000	
102.1735	101.47998	1041.13025	1028.37183	
98.32854	94.81038	1031.2135	1013.96881	
94.84407	92.69833	1034.34583	1017.14166	
95.69286	95.45612	1030.70642	1030.05054	
94.69122	105.52123	1025.02246	1018.73853	
Promedio	98.40691	96.90107	1034.79035	1022.78900
DA (%)	1.53		1.16	

Al comparar el promedio de las áreas de las disoluciones sin filtrar y las filtradas se observa que la diferencia no representa más del 2% para el nivel más bajo y el más alto de la curva (Tabla 10). Esta diferencia se debe a diferentes factores entre ellos la variabilidad del sistema, la adsorción del fármaco al filtro, etc. Sin embargo al ser una variación pequeña se puede decir que el filtrar las muestras no tiene un efecto significativo a la hora de cuantificarlas.

Al haberse obtenido un DA menor al 2% se considera que la validación con el fármaco cumple con el criterio de aceptación para el parámetro de influencia del filtro.



6.1.1.4. Estabilidad de la muestra

Tabla 11. Estabilidad de las muestras a las 24 horas con refrigeración y a temperatura ambiente.

Porcentaje recuperado a las 24 horas					
20µg/mL			2µg/mL		
SR	TR	TA	SR	TR	TA
1016.06317	1021.92975	1012.45966	101.68209	98.11624	97.44914
1022.1012	1021.84467	1027.30615	100.25722	99.07919	99.55228
1025.42847	1026.47412	1023.54956	96.67612	98.83119	103.74085
Promedio			Promedio		
1021.19761	1023.41618	1021.10512	99.5	98.7	100.2
R%			R%		
100	100.22	99.99	100	99.13	100.71
	DA (%)	DA (%)		DA (%)	DA (%)
	0.22	0.01		0.87	0.71

SR: Solución de referencia

TR: Temperatura de refrigeración (5°C)

TA: Temperatura ambiente

Al comparar el promedio del porcentaje recuperado de las muestras que se guardaron en refrigeración y de las que se guardaron a temperatura ambiente, durante 24 horas, contra el de una disolución recién preparada se observó que en ninguno de los casos la diferencia fue mayor al 1%, para el nivel más bajo y el más alto de la curva (Tabla 11), lo que indica que durante este periodo de tiempo el fármaco no se degrada considerablemente.

**Tabla 12.** Estabilidad de las muestras a las 48 horas con refrigeración y a temperatura ambiente.

Porcentaje recuperado a las 48 horas					
20µg/mL			2µg/mL		
SR	TR	TA	SR	TR	TA
1016.62103	1011.47522	1019.90393	101.68963	100.4642	99.09457
1017.70599	1021.44147	1023.99146	94.23853	98.56869	99.619
1016.93573	1020.07068	1025.1897	98.76607	98.07968	99.90105
Promedio			Promedio		
1017.08758	1017.66246	1023.02836	98.2	99.0	99.5
R%			R%		
100	100.06	100.58	100	100.82	101.33
	DA (%)	DA (%)		DA (%)	DA (%)
	0.06	0.58		0.82	1.33

SR: Solución de referencia

TR: Temperatura de refrigeración (5°C)

TA: Temperatura ambiente

En la Tabla 12 se observa que la diferencia en el porcentaje recuperado para el nivel más bajo y el más alto de la curva, en las dos condiciones de almacenamiento, no es mayor al 2% respecto al de una disolución recién preparada lo que nos indica que al menos durante 48 horas las muestras son estables en refrigeración a 5°C y a temperatura ambiente.

6.1.2. Resultados de la validación con los medicamentos

6.1.2.1. Linealidad

Tabla 13. Datos de la linealidad con los medicamentos.

Parámetro	Laboratorio			
	Eli Lilly	Maver	Ultra-Laboratorios	Serral
r	0.9999	0.9999	0.9999	0.9999
ERR	0.91	1.07	0.92	0.69



En la Tabla 13 se puede observar que el r obtenido a partir de tres curvas es de 0.9999 para cada uno de los medicamentos de los cuatro laboratorios. Esto indica que ninguna de las cuatro diferentes formulaciones modifica el comportamiento lineal que existe entre la concentración del fármaco y el área obtenida lo cual probablemente se deba a una ausencia de interacción entre el fármaco y los excipientes.

Ya que los medicamentos presentaron un r mayor a 0.99 y un ERR menor al 3% se puede decir que la validación con los medicamentos cumple con los criterios de aceptación para el parámetro de linealidad en un intervalo de 2 a 20 $\mu\text{g/mL}$.

6.1.2.2. Exactitud

Tabla 14. Datos de porcentajes de recobro promedio de cada medicamento para el parámetro de exactitud.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	R% promedio (n=3)			
	Laboratorio			
	Eli Lilly	Maver	Ultra- Laboratorios	Serral
2	102.46	98.80	102.15	101.06
4	98.95	101.58	100.05	99.29
8	98.84	100.00	99.80	100.33
12	99.73	100.02	99.45	99.64
16	99.87	100.71	99.69	100.63
20	99.86	100.23	100.44	99.95

El promedio del porcentaje recuperado, de las tres curvas, para cada uno de los medicamentos se encuentra entre el 97% y el 103%, en cada uno de los niveles (Tabla 14), lo que nos indica que la cuantificación de las muestras de los diferentes medicamentos obtenida al utilizar el método analítico es exacta y por lo tanto la validación con los medicamentos cumple con los criterios de aceptación para dicho parámetro.



6.1.2.3. Precisión

Tabla 15. Datos del CV% de cada medicamento para el parámetro de repetibilidad.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	CV% (n=3)			
	Laboratorio			
	Eli Lilly	Maver	Ultra-Laboratorios	Serral
2	1.01	1.27	0.91	0.29
4	0.76	0.90	0.82	0.97
8	0.96	0.21	1.75	0.45
12	0.27	0.43	1.10	0.52
16	0.70	0.43	0.23	0.48
20	0.08	0.50	0.40	0.04

Tabla 16. Datos de porcentajes de recobro promedio, del día uno y dos, y CV% global para el parámetro de precisión intermedia.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	R% promedio del día 1 y 2 (n=6)			
	Laboratorio			
	Eli Lilly	Maver	Ultra-Laboratorios	Serral
2	102.65	99.42	102.01	101.75
4	99.92	101.13	100.74	100.06
8	98.68	99.94	99.55	99.87
12	99.87	100.17	99.15	98.88
16	100.06	100.12	99.73	100.67
20	100.17	100.28	100.15	99.91
Promedio	100.22	100.18	100.22	100.19
DE	1.30	0.55	1.03	0.96
CV% global	1.30	0.55	1.03	0.95



El CV%, de las tres curvas, para cada uno de los medicamentos es menor al 3% en cada uno de los niveles (Tabla 15) lo que indica que la variación al analizar diferentes muestras en un mismo día está dentro de lo aceptable, es decir, que la cuantificación del método es repetible.

El CV% del porcentaje recuperado de las seis curvas, de cada uno de los medicamentos, cuantificadas en dos días diferentes, es menor al 3% en cada uno de los niveles (Tabla 16) lo que indica que la variación al analizar diferentes muestras en días diferentes no es significativa por lo que el método cumple con el criterio de aceptación para el parámetro de precisión intermedia y es reproducible. Ya que el método es repetible y reproducible cumple con los criterios de aceptación para el parámetro de precisión.

6.1.2.4. Especificidad

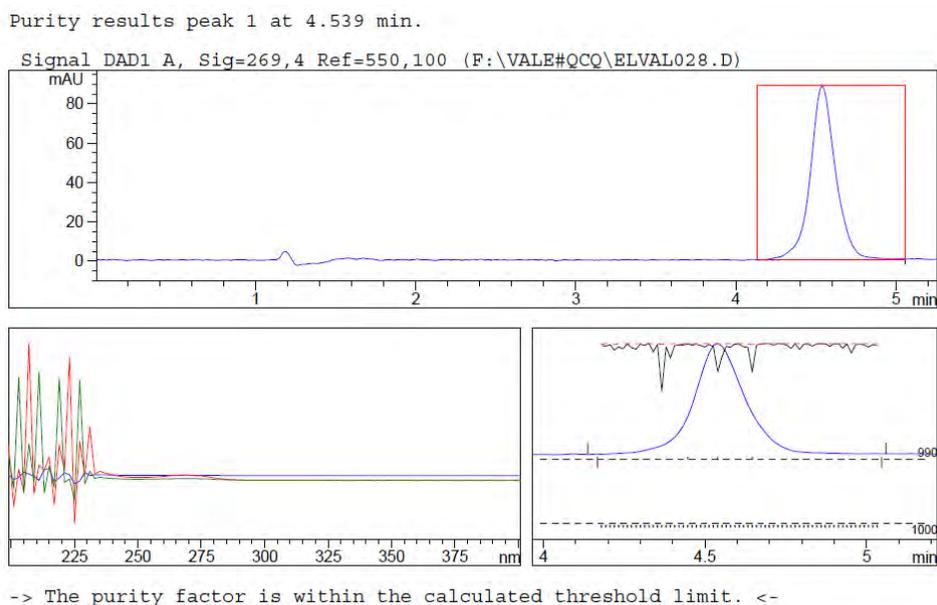
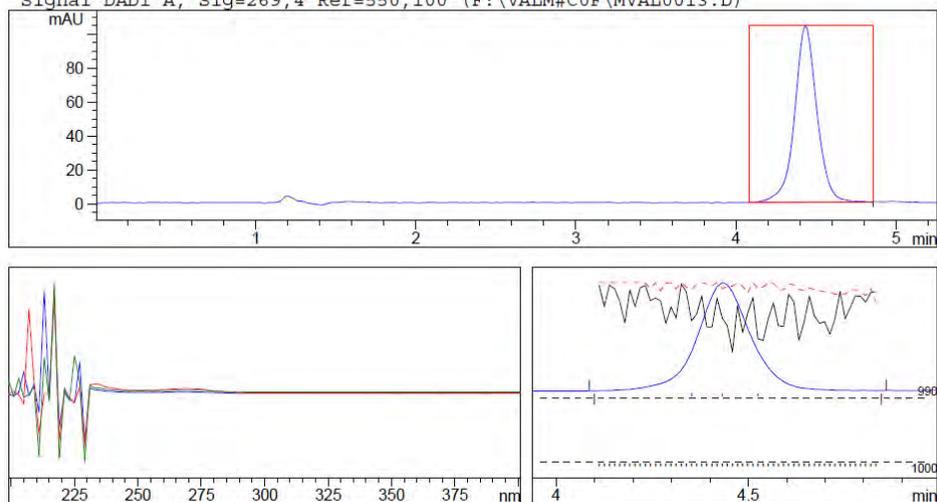


Figura 3. Análisis de pureza del medicamento de Eli Lilly.



Purity results peak 1 at 4.434 min.

Signal DAD1 A, Sig=269,4 Ref=550,100 (F:\VALM#COF\MVAL0013.D)

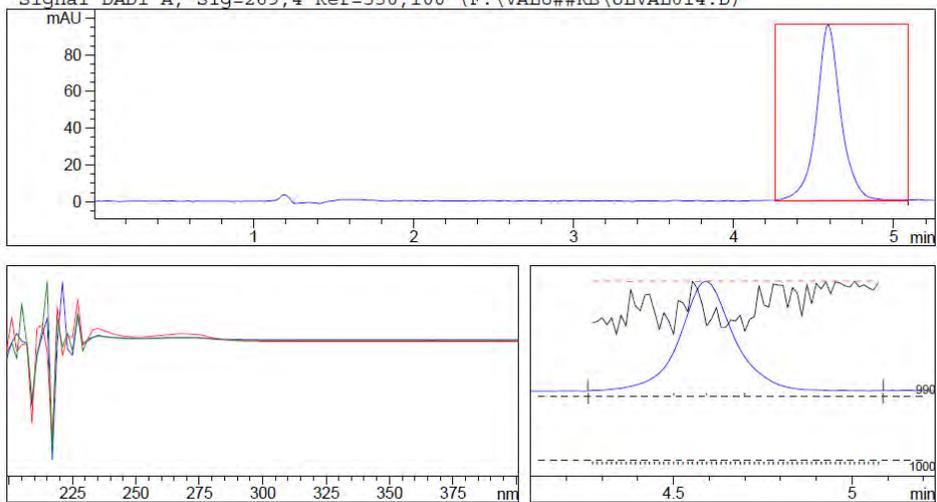


-> The purity factor is within the calculated threshold limit. <-

Figura 4. Análisis de pureza del medicamento de Maver.

Purity results peak 1 at 4.591 min.

Signal DAD1 A, Sig=269,4 Ref=550,100 (F:\VALU##KB\ULVAL014.D)



-> The purity factor is within the calculated threshold limit. <-

Figura 5. Análisis de pureza del medicamento de Ultra-Laboratorios.



Purity results peak 1 at 4.535 min.

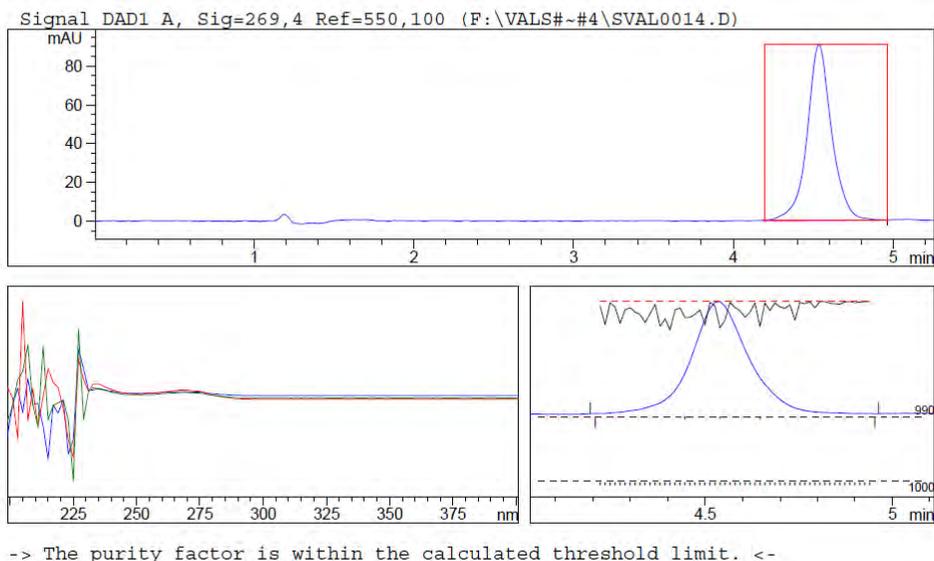


Figura 6. Análisis de pureza del medicamento de Serral.

Al realizar el análisis de pureza de las muestras con el software ChemStation se encontró que en el caso de los cuatro medicamentos no hay interferencia de los excipientes (Figura 3, Figura 4, Figura 5 y Figura 6), en la respuesta analítica del fármaco, por lo que el método analítico es específico para la Pioglitazona en estos cuatro medicamentos.

6.2. RESULTADOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

6.2.1. Perfiles de disolución promedio de cada medicamento

Tabla 17. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento EL1.

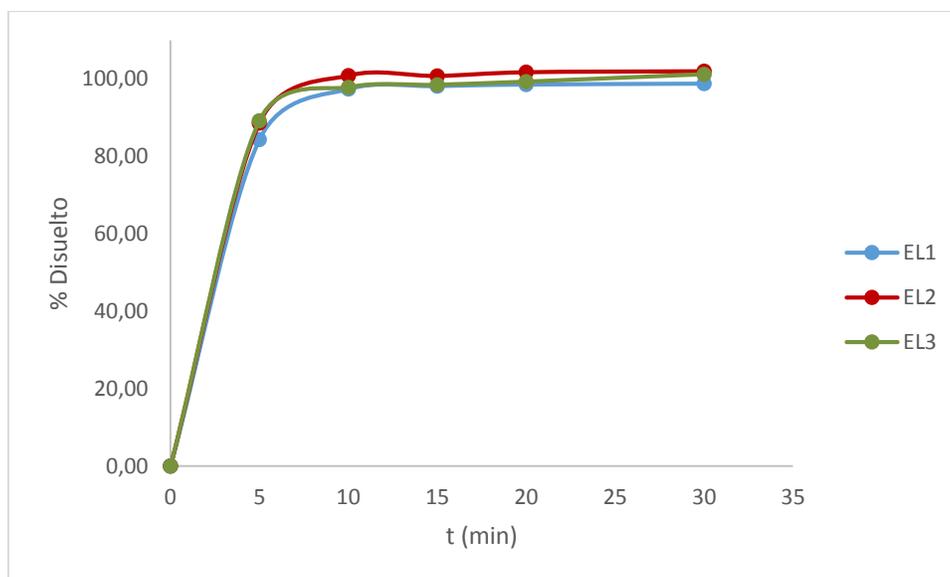
T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	84.34	82.58	87.02	1.33	1.58
10	97.36	94.48	99.54	1.64	1.68
15	98.13	95.63	102.00	1.77	1.81
20	98.55	94.92	102.43	1.86	1.89
30	98.77	96.61	101.98	1.68	1.70

**Tabla 18.** Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento EL2.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	88.64	84.16	96.28	3.28	3.69
10	100.85	97.76	104.25	1.85	1.83
15	100.77	98.16	104.12	1.75	1.74
20	101.73	99.35	104.56	1.65	1.62
30	101.99	96.94	106.78	2.68	2.63

Tabla 19. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento EL3.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	89.21	86.66	93.98	2.26	2.54
10	97.81	94.44	102.47	2.99	3.06
15	98.46	95.18	100.88	1.61	1.63
20	99.27	95.89	101.81	1.66	1.68
30	101.18	94.88	121.61	6.88	6.80

**Gráfica 3.** Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de Eli Lilly.

**Tabla 20.** Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento M1.

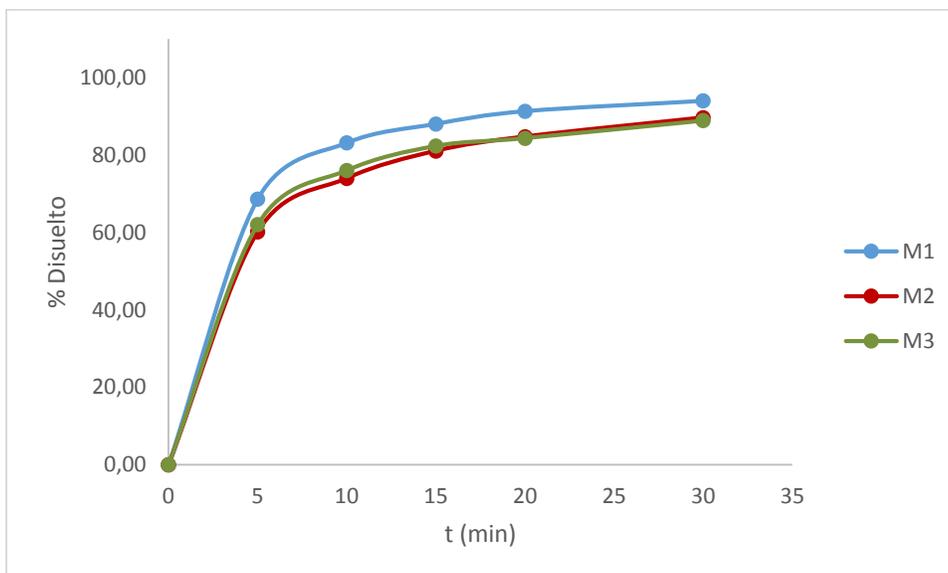
T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	68.65	65.03	70.44	1.60	2.33
10	83.19	80.24	87.93	2.14	2.57
15	88.09	84.03	92.62	2.85	3.23
20	91.38	86.35	96.32	3.28	3.59
30	94.04	87.11	97.86	3.21	3.41

Tabla 21. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento M2.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	60.22	58.30	64.06	1.87	3.10
10	74.03	70.96	76.99	2.03	2.75
15	81.11	76.58	85.00	2.59	3.20
20	84.80	81.97	87.92	1.75	2.07
30	89.73	86.89	93.51	1.99	2.22

Tabla 22. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento M3.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	62.06	58.17	66.49	2.66	4.29
10	76.06	72.39	80.37	2.42	3.18
15	82.38	79.33	87.18	2.32	2.82
20	84.40	81.21	91.15	2.49	2.95
30	88.93	86.35	93.82	2.09	2.35



Gráfica 4. Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de Maver.

Tabla 23. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento UL1.

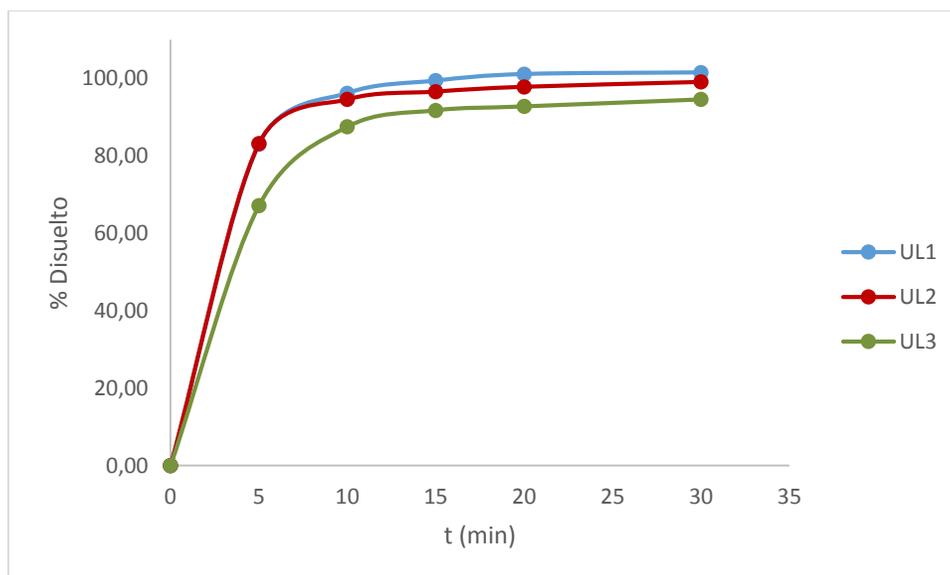
T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	83.05	78.75	85.69	2.37	2.85
10	96.22	90.81	100.79	3.18	3.30
15	99.46	94.39	102.63	2.73	2.75
20	101.15	96.04	105.30	2.94	2.90
30	101.57	96.88	105.55	2.79	2.75

Tabla 24. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento UL2.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	83.23	75.03	87.02	3.33	4.00
10	94.59	86.11	98.47	3.75	3.96
15	96.62	88.87	100.42	3.26	3.38
20	97.85	89.69	101.80	3.32	3.39
30	99.11	93.49	102.16	2.84	2.87

**Tabla 25.** Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento UL3.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	67.14	61.78	72.46	3.04	4.53
10	87.54	83.14	93.29	2.93	3.35
15	91.79	87.61	97.73	3.06	3.33
20	92.79	89.96	98.09	2.58	2.79
30	94.60	90.08	100.26	3.06	3.23

**Gráfica 5.** Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de laboratorio Ultra-laboratorios.**Tabla 26.** Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento S1.

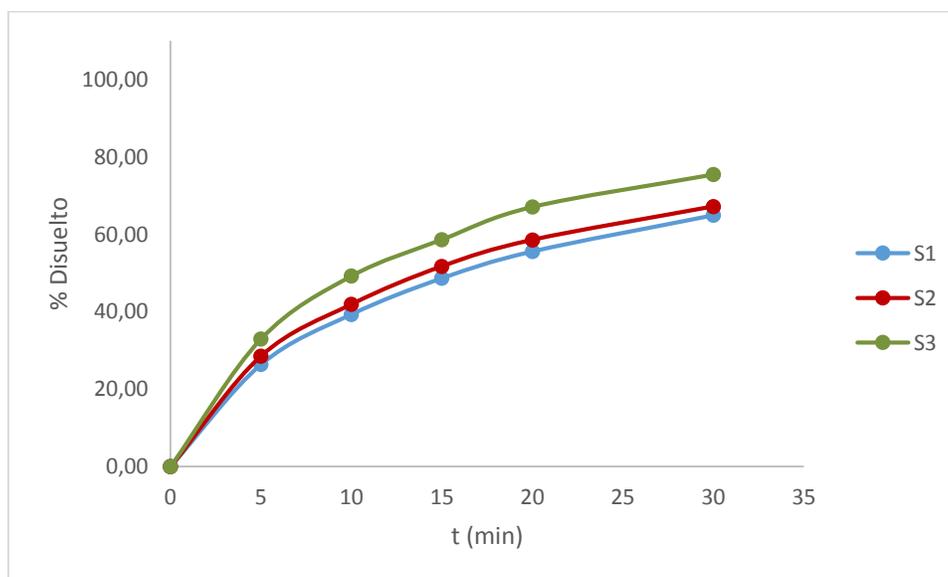
T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	26.38	22.18	30.78	2.45	9.28
10	39.34	35.39	44.52	2.85	7.25
15	48.66	42.60	54.14	3.58	7.35
20	55.58	48.57	61.25	3.80	6.84
30	64.94	59.32	69.81	3.41	5.25

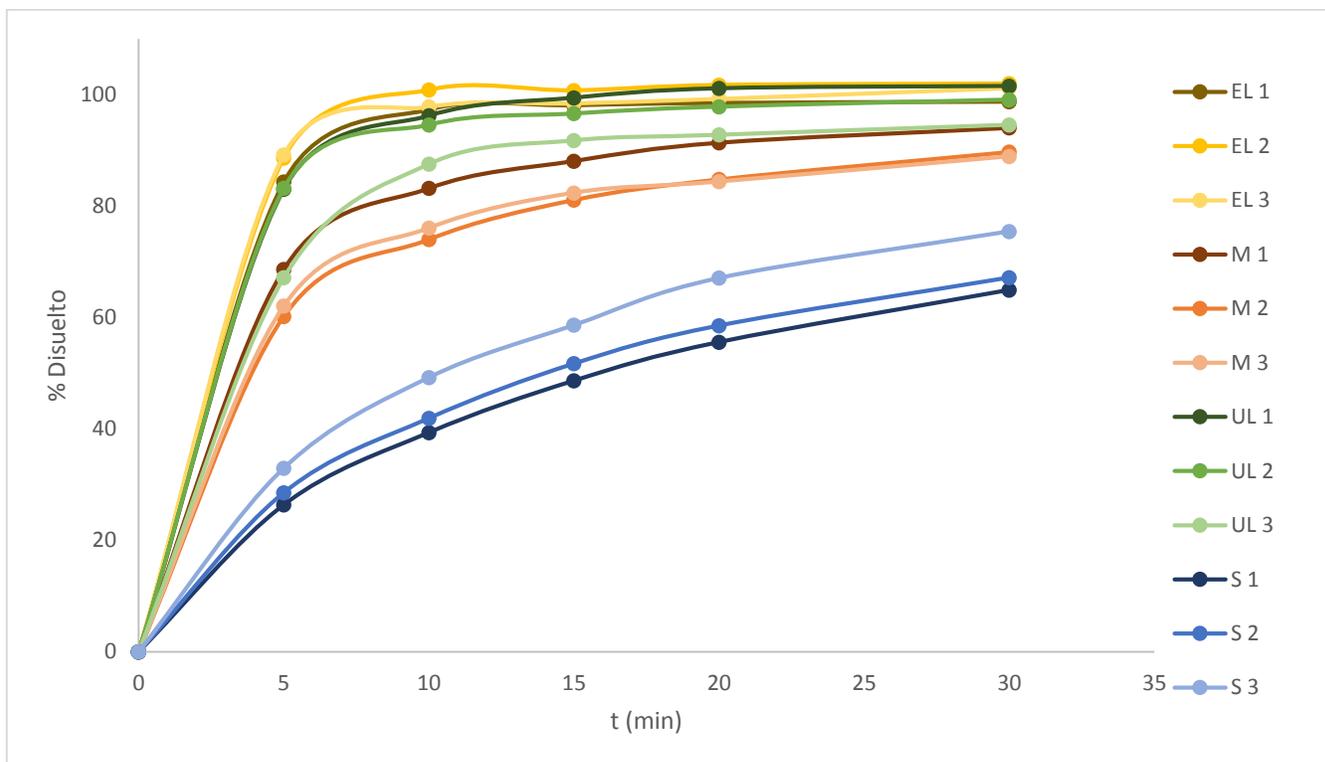
**Tabla 27.** Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento S2.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	28.56	24.01	32.57	2.27	7.95
10	41.93	35.15	47.78	3.25	7.76
15	51.73	44.39	56.60	3.19	6.16
20	58.56	49.83	63.16	3.46	5.91
30	67.19	58.97	71.70	3.48	5.18

Tabla 28. Resultados del porcentaje disuelto promedio del medicamento S3.

T (min)	Promedio	Valor mínimo	Valor máximo	DE	CV%
0	0	0	0	0	0
5	32.96	23.92	37.69	4.03	12.23
10	49.23	39.36	54.93	5.06	10.28
15	58.64	49.18	63.09	4.36	7.43
20	67.09	59.17	72.51	4.40	6.56
30	75.46	69.63	79.52	3.26	4.32

**Gráfica 6.** Perfiles de disolución promedio de los tres lotes de Serral.



Gráfica 7. Perfiles de disolución promedio de los 12 lotes de Pioglitazona, 15 mg, analizados.

Se observó que los perfiles con una velocidad de disolución mayor fueron los de los lotes del laboratorio Eli Lilly (Gráfica 7) en los cuales a partir de los cinco minutos ya se había liberado un porcentaje mayor al 84% (Tabla 17, Tabla 18 y Tabla 19) seguidos muy de cerca por los lotes del laboratorios Ultra-Laboratorios. En tercer lugar se encontraron los lotes del laboratorio Maver que rebasaron el 84% disuelto después de los 10 (Tabla 20) y 20 minutos (Tabla 21 y Tabla 22) y en último lugar se encontraron los lotes del laboratorio Serral los cuales presentaron un comportamiento muy diferente al de los lotes de los otros laboratorios ya que sólo alcanzaron un porcentaje disuelto de entre el 64% y el 75% a los 30 minutos (Tabla 26, Tabla 27 y Tabla 28). En la Gráfica 7 se observa que los lotes del laboratorio Serral no lograron alcanzar una meseta, a diferencia de los otros 9 lotes, lo que nos indica que durante los treinta minutos de la prueba el medicamento estuvo liberando fármaco de forma lenta y que estos no fueron suficientes para que el fármaco se liberara por completo por lo que es probable



que el origen de este comportamiento no sea el contenido de Pioglitazona en el medicamento si no la formulación o el proceso de fabricación.

6.2.2. Comparación de los lotes mediante el factor de similitud f_2

Tabla 29. Factor de similitud entre los perfiles de disolución realizados.

	EL1	EL2	EL3	M1	M2	M3	UL1	UL2	UL3	S1	S2	S3
EL1	----	71.1	73.8	47.5	36.7	36.6	74.3	79.2	50.2	15.2	16.3	19.8
EL2	71.1	----	74.0	41.9	33.1	32.9	70.9	68.7	44.1	13.8	14.8	18.0
EL3	73.8	74.0	----	44.0	34.5	34.5	70.3	73.6	45.8	14.4	15.5	18.8
M1	47.5	41.9	44.0	----	56.8	55.7	47.1	51.0	73.6	20.7	22.1	26.8
M2	36.7	33.1	34.5	56.8	----	78.5	36.3	38.6	51.7	25.2	27.0	33.2
M3	36.6	32.9	34.5	55.7	78.5	----	36.2	38.6	51.4	25.3	27.1	33.2
UL1	74.3	70.9	70.3	47.1	36.3	36.2	----	77.7	49.9	15.0	16.1	19.5
UL2	79.2	68.7	73.6	51.0	38.6	38.6	77.7	----	52.8	15.8	16.9	20.5
UL3	50.2	44.1	45.8	73.6	51.7	51.4	49.9	52.8	----	19.6	21.0	25.5
S1	15.2	13.8	14.4	20.7	25.2	25.3	15.0	15.8	19.6	----	74.1	51.8
S2	16.3	14.8	15.5	22.1	27.0	27.1	16.1	16.9	21.0	74.1	----	57.9
S3	19.8	18.0	18.8	26.8	33.2	33.2	19.5	20.5	25.5	51.8	57.9	----

Al comparar los perfiles de disolución mediante el f_2 se observó, en todos los casos, que la comparación entre lotes de un mismo laboratorio fabricante arrojó valores de f_2 iguales o mayores a 50 (Tabla 29). Esto indica que las diferencias intra laboratorio, en los perfiles de disolución, fueron menores al 10%. En el caso del laboratorio Eli Lilly todas las comparaciones de sus lotes arrojaron valores de f_2 mayores a 65 lo que indica que la diferencia entre los tres lotes fue menor al 5%.

Las pequeñas diferencias que se encontraron entre los lotes de un mismo laboratorio son aceptables y eran de esperarse ya que se sabe que hay una variabilidad natural entre los lotes de un mismo laboratorio debido a las diferencias que ocurren durante la fabricación. Ya que los perfiles de disolución ponen de manifiesto el impacto de las variaciones en el proceso de fabricación de diferentes lotes de un mismo medicamento y al haber observado que estos perfiles son similares se puede decir que los cuatro laboratorios trabajaron de forma reproducible en la elaboración de los tres lotes analizados.



En el caso de las comparaciones inter laboratorio se observó que sólo el laboratorio Ultra-Laboratorios presentó valores de f_2 mayores a 50 al comparar sus lotes contra los lotes del medicamento de referencia. Sin embargo no fue así en todos los casos ya que las comparaciones del lote UL3, de Ultra-Laboratorios, contra los lotes EL2 y EL3, del medicamento de referencia, mostraron valores de f_2 menores a 50 (Tabla 29). También se obtuvieron valores de f_2 mayores a 50 entre los lotes de Ultra-Laboratorios y Maver siendo el lote UL3, el que menos similitud presentó con los lotes de referencia y el que más similitud presentó con los lotes del laboratorio Maver (Tabla 29). Todos los perfiles de disolución de los lotes de los laboratorios Maver y Serral presentaron diferencias mayores al 10% con los lotes del laboratorio de referencia. El laboratorio Serral presentó perfiles de disolución muy diferentes al resto de los laboratorios ya que los valores de f_2 de sus comparaciones van de 14 a 33.

Las diferencias que se observaron en la comparación inter laboratorio de los perfiles de disolución se debió a que en estos casos hay un mayor número de variables, respecto a las comparaciones intra laboratorio, como lo son la formulación, el método de fabricación, el lugar de fabricación, los proveedores, etc.

6.2.3. Análisis estadístico ANOVA

Tabla 30. Análisis ANOVA de la comparación de los medicamentos.

t (min)	Valor P de la comparación entre perfiles										
	EL3 vs EL1	UL1 vs EL1	UL2 vs EL1	EL3 vs EL2	UL1 vs EL2	UL1 vs EL3	UL2 vs EL3	UL3 vs EL3	M1 vs UL3	M3 vs M2	S2 vs S1
5	ES	0.12	0.29	0.63	ES	ES	ES	ES	0.14	0.37	ES
10	0.65	0.28	ES	ES	ES	0.22	ES	ES	ES	0.28	0.06
15	0.64	0.17	0.17	ES	0.18	0.29	0.09	0.29	ES	0.92	ES
20	0.33	ES	0.53	ES	0.56	0.06	0.2	ES	0.25	0.06	0.07
30	0.25	ES	0.73	0.71	0.71	0.86	0.35	ES	0.67	SE	0.15



En la Tabla 30 se muestran los valores de P, obtenidos mediante un análisis estadístico ANOVA de las comparaciones de los porcentajes disueltos de los medicamentos, en cada tiempo de muestreo, que mostraron no ser estadísticamente significativas ($P \geq 0.05$). Se pudo observar que en ninguna de las comparaciones se obtuvieron valores de P mayores a 0.05 para los 5 tiempos de muestreo, al comparar dos perfiles de disolución, ya que ninguno de los perfil es completamente igual a otro, por lo que se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alterna, es decir, existe diferencia estadísticamente significativa entre los porcentajes disueltos de dos medicamentos diferentes, en un mismo tiempo de muestreo. Esta diferencia indica que el laboratorio fabricante y el lote sí repercuten significativamente en el comportamiento de disolución del fármaco.

Los perfiles entre los que se observaron más tiempos de muestreo similares fueron los lotes EL1, EL2 y EL3. También se encontraron similitudes inter laboratorio entre los laboratorios Eli Lilly y Ultra- Laboratorios tal como ocurrió al hacer las comparaciones con el f_2 .

Se pudo observar que hay comparaciones de perfiles de disolución que pese a no tener ningún tiempo de muestreo significativamente igual su comparación mediante f_2 arrojó un valor mayor a 50 como es el caso de la comparación del lote M1 y M2 con un f_2 de 57, aunque en general el tener más de un tiempo de muestreo significativamente igual sí se tradujo en valores de f_2 mayores a 50. Lo anterior indica que la comparación con el análisis ANOVA es más discriminadora que la comparación mediante f_2 .



6.2.4. Resultados de la prueba de disolución

La prueba de disolución farmacopeica para las tabletas de Pioglitazona es una prueba puntual con un valor de $Q=80\%$ a los 15 minutos [11].

Tabla 31. Porcentaje disuelto, a los 15 minutos, de cada lote.

Laboratorio	Clave del lote	%D a los 15 minutos	Etapas en que cumple
Takeda/Eli Lilly	EL1	98.13	S1
	EL2	100.77	S1
	EL3	98.46	S1
Maver	M1	88.09	S2
	M2	81.11	S2
	M3	82.38	S2
Ultra-laboratorios	UL1	99.46	S1
	UL2	96.62	S1
	UL3	91.79	S1
Serral	S1	48.66	No cumple
	S2	51.73	No cumple
	S3	58.64	No cumple

Utilizando el método analítico descrito se observó que los lotes de los laboratorios Eli Lilly y Ultra-Laboratorios cumplieron con el criterio de aceptación indicado en la FEUM para la prueba de disolución, en la etapa S1, ya que ninguno de los resultados individuales de las seis tabletas que se analizaron primero tuvo un porcentaje disuelto menor al 85% ($Q+5\%$) mientras que los lotes del laboratorio Maver cumplieron la prueba de disolución en la etapa S2 ya que en la primera tanda de seis tabletas analizadas se encontraron porcentajes disueltos menores al 85% mientras que el promedio de las doce tabletas de cada lote fue mayor al 80% y ninguno de los resultados individuales fue menor al 65% ($Q-15\%$).

La marcada diferencia en la velocidad de disolución de los lotes de Serral tuvo como consecuencia que estos no cumplieran con los criterios para la prueba de



disolución en la etapa S2 ya que presentaron valores de porcentaje disuelto promedio de entre 48% y 58% (Tabla 31) e incluso no cumplirían en la etapa S3 ya que hay tabletas con porcentajes disueltos menores al 55% (Q-25%).

No se sabe si estos resultados podrían tener un impacto en el comportamiento *in vivo* del medicamento ya que se desconoce la relación *in vivo-in vitro* de esta prueba de disolución o si el biolote de este medicamento genérico presentó este comportamiento, además de que el método analítico utilizado para los perfiles de disolución no corresponde al método farmacopeico para la prueba de disolución. Sin embargo sería recomendable indagar más a fondo y que un tercero autorizado realizara una evaluación más profunda y con un mayor número de lotes de este medicamento genérico.



CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES

La comparación, mediante la prueba de f_2 , de los perfiles de disolución obtenidos arrojó que hay una reproducibilidad lote a lote, intra laboratorio, para el medicamento de referencia y los tres medicamentos genéricos de Pioglitazona que se analizaron. Mientras que sólo se observó reproducibilidad inter laboratorio con algunos lotes de los laboratorios Eli Lilly y Ultra- Laboratorios y con algunos lotes de los laboratorios Ultra- Laboratorios y Maver.

El método analítico utilizado para la cuantificación de las muestras provenientes de los perfiles de disolución es lineal, exacto, preciso (repetible y reproducible) y selectivo en un intervalo de concentraciones de Pioglitazona de 2 $\mu\text{g/mL}$ a 20 $\mu\text{g/mL}$. La influencia del filtro no es estadísticamente significativa y las muestras son estables al menos por 48 horas almacenadas en refrigeración o a temperatura ambiente.

Se observó que bajo las condiciones en que se realizaron los análisis y utilizando el método analítico validado, los únicos lotes que no cumplieron con los criterios de aceptación de la prueba de disolución farmacopeica para las tabletas de Pioglitazona fueron los lotes del laboratorio Serral.



CAPÍTULO 8. REFERENCIAS

- (1) Organización Panamericana de la Salud (2011). Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América Latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2013/Series-Med-Genericos-Span-1.pdf>
- (2) Constitución política de los Estados Unidos Mexicanos. Diario Oficial de la Federación. Consultada el 08 de Septiembre de 2018 en: <http://www.sct.gob.mx/JURE/doc/cpeum.pdf>
- (3) PAHO/WHO. (2018). Mexico expands access to generics, reducing spending on drugs. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=14234%3Amexico-expands-access-to-generics-reducing-spending-on-drugs&catid=1443%3Aweb-bulletins&Itemid=135&lang=es
- (4) U.S. Food and Drug Administration. Medicamentos Genéricos: Preguntas y Respuestas. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/BuyingUsingMedicineSafely/GenericDrugs/UCM605157.pdf>
- (5) Secretaría de Salud. (1998). Reglamento de Insumos para la Salud. Diario Oficial de la Federación. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <http://www.wipo.int/edocs/lexdocs/laws/es/mx/mx165es.pdf>
- (6) Instituto de Salud Pública de Chile. Guía para la realización de estudios de biodisponibilidad comparativa en formas farmacéuticas sólidas de administración oral y acción sistémica. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <http://www.ispch.cl/sites/default/files/Gu%C3%ADa%20T%C3%A9cnica%20G-BIOF%2001%20v5%20final.pdf>
- (7) Graffner C. (2006). Regulatory aspects of drug dissolution from a European perspective. European Journal of Pharmaceutical Sciences. 29, 288-293.



- (8) Pérez G., y Quiroga G. (2013). Industria farmacéutica. PROMÉXICO. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/62881/130820_DS_Farmaceutica_ESP.pdf
- (9) Secretaria de Salud. (1984). Ley General de Salud. Diario Oficial de la Federación. Consultada el 08 de Septiembre de 2018 en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=4652777&fecha=07/02/1984
- (10) U.S. Food and Drug Administration. Glossary of Terms. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/ucm079436.htm>
- (11) Secretaría de Salud. (2014). Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Undécima edición, México.
- (12) Abaroa S. (2015). Medicamentos genéricos y de patente ¿cuánto cuestan? PROFECO. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: https://www.profeco.gob.mx/encuesta/brujula/bruj_2015/bol303_medi.asp
- (13) Guzmán A., y Zúñiga M. (2004). Patentes en la industria farmacéutica de México: los efectos en la investigación, el desarrollo y en la innovación. Comercio Exterior. 54, 1104-1105. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: http://revistas.bancomext.gob.mx/rce/magazines/73/6/Alenka_Guzman.pdf
- (14) Mandal A. (2018). Drug Patents and Generic Pharmaceutical Drugs. News Medical Life Sciences. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <https://www.news-medical.net/health/Drug-Patents-and-Generics.aspx>
- (15) Secretaría de Salud. (2018). Se libera el décimo sexto paquete de medicamentos genéricos. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/161-se-libera-el-decimo-sexto-paquete-de-medicamentos-genericos>
- (16) Sánchez J., y Hernández J. Estrategia de liberación de medicamentos genéricos para el ahorro de las familias. Revista COFEPRIS.



- Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en:
<http://revistacofepris.salud.gob.mx/n/no1/acciones.html>
- (17) ISO. (2005). ISO/IEC 17025:2005.
 - (18) NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015. Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
 - (19) NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
 - (20) Cortés S. (2017). Evaluación de perfiles de disolución de productos genéricos en el mercado que contienen Glipizida (10mg). (Tesis de licenciatura). Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en:
<http://132.248.9.195/ptd2017/marzo/308165883/Index.html>
 - (21) Dokoumetzidis A., y Macheras P. (2006). A century of dissolution research: From Noyes and Whitney to the Biopharmaceutics Classification System. *International Journal of Pharmaceutics*. 321, 1-11. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2006.07.011
 - (22) Jiménez F. (2016). Evaluación de productos en el mercado conteniendo como principio activo Glibenclamida 5 mg mediante perfiles de disolución. (Tesis de licenciatura). Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <http://132.248.9.195/ptd2016/abril/0743055/Index.html>
 - (23) U.S. Food and Drug Administration. (1997). Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Consultado el 08 de septiembre de 2018 en:
<https://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm200707.htm>
 - (24) Jung H., De Anda G., Rubio K., y Mayet L. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias



- regulatorias en el cálculo de f_2 . Revista mexicana de ciencias farmacéuticas. 43 (3).
- (25) ICH Harmonised Tripartite Guideline. (1994). Validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf
- (26) Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México. (2002). Guía de validación de métodos analíticos.
- (27) Rang H. P., Dale M. M., Ritter J. M., y Flower R. J. (2008). Farmacología. Elsevier.
- (28) OMS. (2017). Diabetes. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
- (29) Instituto Nacional de Salud Pública. DIABETES EN MÉXICO. Consultado el 08 de septiembre de 2018 en: <https://www.insp.mx/avisos/3652-diabetes-en-mexico.html>
- (30) Secretaría de Salud. (2016). Emite la Secretaría de Salud emergencia epidemiológica por diabetes mellitus y obesidad. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <https://www.gob.mx/salud/prensa/emite-la-secretaria-de-salud-emergencia-epidemiologica-por-diabetes-mellitus-y-obesidad>
- (31) INEGI. (2017). Estadísticas a propósito del día mundial de la población (11 de Julio). Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/poblacion2017_Nal.pdf
- (32) Barraza-Lloréns M., Guajardo-Barrón V., Picó J., García R., Hernández C., Mora F., Athié J., Crable E., y Urtiz A. (2015). Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013. México, D.F.: Funsalud.
- (33) PubChem. Pioglitazone. Consultado el 08 de Septiembre de 2018 en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4829#section=Top>



- (34) Actos. Consultado el 08 de septiembre de 2018 en: <https://www.rxlist.com/actos-drug.htm>
- (35) Schönherr D., Wollatz U., et al. (2015). Characterisation of selected active agents regarding pKa values, solubility concentrations and pH profiles by SiriusT3. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 92, 155-170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2015.02.028>
- (36) Sugita M., Kataoka M., Sugihara M., Takeuchi S., y Yamashita S. (2014). Effect of Excipients on the Particle Size of Precipitated Pioglitazone in the Gastrointestinal Tract: Impact on Bioequivalence. *AAPS Journal*. 16 (5), 1119–1127. DOI: [10.1208/s12248-014-9646-z](https://doi.org/10.1208/s12248-014-9646-z)
- (37) Loke Y. K., Singh S., y Furberg C. D. (2009). Long-term use of thiazolidinediones and fractures in type 2 diabetes: a meta-analysis. *CMAJ*. 180 (1), 32-39. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.080486>
- (38) COFEPRIS. Listados de Registros Sanitarios de Medicamentos. Consultado el 08 de septiembre de 2018 en: <https://www.gob.mx/cofepris/documentos/registros-sanitarios-medicamentos>

**ANEXO A. DATOS DE LA VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO**

Datos de la linealidad con el medicamento de Eli Lilly.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	Áreas (mAU*s)					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	97.27670	94.12124	91.63156	90.57126	94.20181	90.10613
4	192.92899	189.61827	186.72762	186.98781	193.35179	189.40082
8	391.44046	379.58191	381.90149	381.65186	380.74496	377.13184
12	589.13599	582.95898	581.06866	578.31537	580.13806	591.26489
16	789.34906	773.99414	782.742	776.22455	784.11328	787.72571
20	981.94116	976.54449	977.78552	980.16168	979.94922	988.61127

Datos del porcentaje de recobro con el medicamento de Eli Lilly.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	R%					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	101.28	103.16	102.95	102.85	102.60	103.03
4	99.13	99.60	98.13	100.27	101.63	100.75
8	99.88	98.02	98.61	99.45	98.37	97.74
12	99.99	99.77	99.45	99.51	99.32	101.18
16	100.36	99.07	100.18	99.70	100.37	100.66
20	99.81	99.83	99.95	100.42	100.18	100.80



Datos de la linealidad con el medicamento genérico de Maver.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	Áreas (mAU*s)					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	93.16559	96.66479	96.34527	98.45199	102.48219	99.89996
4	199.25504	202.25198	204.82858	205.97925	202.38383	201.97437
8	400.16446	405.88577	405.60492	401.8963	405.41623	410.68347
12	607.79346	609.08002	610.12903	609.28125	611.52502	617.76068
16	810.30768	825.87848	823.15686	808.3952	813.63287	812.17804
20	1008.70477	1025.8584	1029.48621	1021.52844	1025.2312	1022.45221

Datos del porcentaje de recobro con el medicamento genérico Maver.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	R%					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	97.41	99.83	99.16	99.16	102.31	98.66
4	100.82	101.34	102.59	102.30	99.94	99.76
8	99.76	100.16	100.09	99.17	99.54	100.92
12	100.50	99.69	99.86	100.01	99.90	101.04
16	100.25	101.11	100.78	99.41	99.60	99.55
20	99.69	100.33	100.68	100.43	100.34	100.21



Datos de la linealidad con el medicamento genérico de Ultra-Laboratorios.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	Áreas (mAU*s)					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	101.89633	99.14058	99.14005	91.57928	99.11288	100.49998
4	200.25406	198.52679	201.75102	197.48985	203.95682	202.42076
8	406.70355	407.41562	394.52515	402.20459	404.81747	407.12332
12	597.93604	611.14288	602.90771	609.68475	612.49554	607.05865
16	809.9541	808.8985	806.69446	824.83765	839.3609	808.96423
20	1018.89764	1023.34869	1015.10583	1045.69043	1032.59143	1024.31604

Datos del porcentaje de recobro con el medicamento genérico Ultra-Laboratorios.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	R%					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	102.85	101.10	102.51	102.78	101.80	101.04
4	99.80	99.39	100.97	101.54	101.13	101.58
8	100.67	100.94	97.78	99.24	98.68	99.98
12	98.46	100.62	99.27	98.91	98.96	98.69
16	99.91	99.72	99.45	99.66	101.39	98.28
20	100.48	100.82	100.01	100.64	99.63	99.32



Datos de la linealidad con el medicamento genérico de Serral.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	Áreas (mAU*s)					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	95.7249	96.49314	93.99611	89.64992	95.56316	91.25143
4	190.63322	194.15186	190.75981	188.41725	198.55943	186.66008
8	392.33664	390.62918	393.92365	384.47815	386.99997	388.33813
12	585.47614	590.20178	584.10181	574.63702	581.83844	575.27283
16	786.21277	796.50293	791.59723	788.00458	798.07086	794.53845
20	981.04565	985.3247	984.50568	988.04395	995.2901	975.51343

Datos del porcentaje de recobro con el medicamento genérico Serral.

[P] ($\mu\text{g/mL}$)	R%					
	Día 1			Día 2		
	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 4	Curva 5	Curva 6
2	101.26	101.21	100.72	103.09	102.49	101.75
4	98.77	100.40	98.69	101.05	102.79	98.69
8	100.53	99.81	100.65	99.66	98.54	99.99
12	99.68	100.14	99.11	98.21	98.20	97.96
16	100.21	101.15	100.53	100.40	100.70	101.00
20	99.93	99.99	99.91	100.37	100.30	98.98

**ANEXO B. DATOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN**

Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento EL1.

	Áreas (mAU*s) de EL1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	691.06165	811.24414	829.30664	835.23230	845.56671
Tableta 2	727.97644	831.06201	821.55597	828.62750	813.07343
Tableta 3	694.62848	803.58704	831.20227	828.55145	833.17419
Tableta 4	710.71777	809.89154	817.93506	807.75366	808.08008
Tableta 5	708.77271	827.03601	813.69537	828.21924	823.17432
Tableta 6	703.01691	800.84589	811.01434	815.66138	810.35028
Tableta 7	716.70630	805.94781	815.83496	809.69299	833.75494
Tableta 8	716.67059	827.95673	826.53424	832.73260	833.98932
Tableta 9	713.13403	822.68188	825.21808	838.65833	846.18146
Tableta 10	712.93311	849.06104	854.99646	873.79828	869.90680
Tableta 11	717.14948	831.53717	830.08173	840.36267	842.30994
Tableta 12	739.29169	848.29047	869.96735	850.88422	853.84088

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento EL1.

	% Disuelto de EL1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	82.58	96.98	99.13	99.84	101.07
Tableta 2	87.02	99.37	98.23	99.07	97.23
Tableta 3	83.01	96.06	99.36	99.04	99.59
Tableta 4	84.95	96.82	97.78	96.57	96.61
Tableta 5	84.71	98.88	97.28	99.01	98.41
Tableta 6	84.02	95.74	96.95	97.50	96.88
Tableta 7	83.99	94.48	95.63	94.92	97.72
Tableta 8	83.98	97.06	96.90	97.62	97.77
Tableta 9	83.57	96.44	96.74	98.31	99.18
Tableta 10	83.54	99.54	100.24	102.43	101.98
Tableta 11	84.04	97.48	97.31	98.51	98.74
Tableta 12	86.65	99.46	102.00	99.77	100.12



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento EL2.

	Áreas (mAU*s) de EL2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	741.13934	834.61798	834.97937	860.03040	864.81805
Tableta 2	766.07745	824.91656	830.42932	846.35919	813.34070
Tableta 3	807.85114	855.71912	834.08710	857.54413	855.40240
Tableta 4	753.17297	835.70959	837.44269	833.72217	819.63794
Tableta 5	738.99469	813.01892	816.30988	826.33295	844.10870
Tableta 6	748.00964	858.09283	845.99066	859.41840	853.92358
Tableta 7	691.38629	816.35022	822.85272	824.25781	839.73059
Tableta 8	730.50739	830.43591	854.13385	850.46759	864.79681
Tableta 9	709.03967	824.02875	831.25201	829.78821	826.46069
Tableta 10	702.31921	829.15515	820.43652	827.60065	828.68500
Tableta 11	702.53345	833.90204	824.82739	826.16705	836.92297
Tableta 12	716.22058	855.18738	850.28839	857.73676	876.02136

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento EL2.

	% Disuelto de EL2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	89.11	100.36	100.41	103.40	103.97
Tableta 2	91.28	98.30	98.96	100.84	96.94
Tableta 3	96.28	101.99	99.42	102.20	101.95
Tableta 4	90.56	100.50	100.71	100.26	98.58
Tableta 5	88.85	97.76	98.16	99.35	101.47
Tableta 6	89.94	103.19	101.74	103.35	102.69
Tableta 7	84.16	99.48	100.27	100.44	102.32
Tableta 8	88.97	101.22	104.12	103.67	105.41
Tableta 9	86.33	100.43	101.31	101.13	100.73
Tableta 10	85.51	101.05	99.99	100.86	100.99
Tableta 11	85.53	101.63	100.53	100.69	101.99
Tableta 12	87.22	104.25	103.65	104.56	106.78



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento EL3.

	Áreas (mAU*s) de EL3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	751.95648	811.47461	837.81250	842.70160	850.42035
Tableta 2	752.25934	813.61725	817.85730	849.54346	840.22235
Tableta 3	780.06842	848.34100	840.08392	846.92780	1046.66553
Tableta 4	781.72491	817.94788	836.39404	847.70435	840.68207
Tableta 5	753.57825	813.78473	853.47424	842.44965	858.25323
Tableta 6	761.10944	819.15356	836.83191	823.81989	815.10040
Tableta 7	730.52881	810.03857	818.67535	845.78534	839.48627
Tableta 8	727.44415	856.37750	846.63068	854.51111	857.22339
Tableta 9	739.33179	838.70068	839.84973	828.71741	808.30823
Tableta 10	770.22205	836.17615	839.14697	848.05847	851.88416
Tableta 11	754.58594	839.30219	830.32361	838.26959	836.65759
Tableta 12	788.60999	859.78119	835.47003	846.24304	869.25000

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento EL3.

	% Disuelto de EL3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	87.51	94.44	97.50	98.06	98.95
Tableta 2	87.54	94.69	95.18	98.85	97.77
Tableta 3	90.79	98.75	97.79	98.58	121.61
Tableta 4	90.99	95.21	97.35	98.66	97.85
Tableta 5	87.70	94.71	99.32	98.04	99.87
Tableta 6	88.58	95.34	97.39	95.89	94.88
Tableta 7	87.03	96.51	97.54	100.75	100.01
Tableta 8	86.66	102.04	100.88	101.81	102.13
Tableta 9	88.08	99.93	100.07	98.75	96.34
Tableta 10	91.78	99.65	100.00	101.05	101.51
Tableta 11	89.91	100.01	98.94	99.89	99.70
Tableta 12	93.98	102.47	99.58	100.85	103.57



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento M1.

	Áreas (mAU*s) de M1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	564.21918	710.80670	729.95496	750.29987	757.02838
Tableta 2	595.45270	696.73083	735.58075	754.93567	795.87866
Tableta 3	601.25793	720.07367	765.60217	778.12213	823.34283
Tableta 4	583.89655	700.13416	741.89264	771.73065	798.46997
Tableta 5	601.66370	721.45380	757.08997	798.22791	811.72723
Tableta 6	578.73621	704.48071	736.43579	770.30115	791.72565
Tableta 7	581.01831	706.23486	753.73474	778.58929	804.89893
Tableta 8	596.11871	703.37085	766.06012	790.87921	804.18292
Tableta 9	591.43939	715.21442	783.72626	815.14990	822.80365
Tableta 10	582.40985	714.47632	758.94037	789.41852	827.57886
Tableta 11	587.54974	718.65887	768.19263	803.03082	828.39917
Tableta 12	596.24799	743.91809	763.67920	800.21558	812.38550

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento M1.

	% Disuelto de M1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	65.03	81.84	84.03	86.35	87.11
Tableta 2	68.62	80.24	84.68	86.89	91.53
Tableta 3	69.29	82.92	88.12	89.55	94.68
Tableta 4	67.29	80.63	85.40	88.80	91.83
Tableta 5	69.34	83.08	87.15	91.84	93.37
Tableta 6	66.70	81.12	84.78	88.63	91.07
Tableta 7	68.63	83.46	89.07	91.99	95.08
Tableta 8	70.42	83.13	90.53	93.45	95.01
Tableta 9	69.87	84.53	92.62	96.32	97.21
Tableta 10	68.79	84.44	89.69	93.28	97.75
Tableta 11	69.40	84.94	90.78	94.88	97.86
Tableta 12	70.44	87.93	90.27	94.56	95.99



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento M2.

	Áreas (mAU*s) de M2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	513.00024	640.58093	713.43140	730.42432	772.40045
Tableta 2	489.36624	595.57245	653.19196	709.34229	729.90405
Tableta 3	505.44153	635.91437	700.45984	727.25342	785.56567
Tableta 4	492.41855	622.36151	683.14716	710.00970	731.37653
Tableta 5	498.29047	617.19537	691.41083	704.77667	765.91296
Tableta 6	494.89954	617.16986	681.83246	707.10437	748.13470
Tableta 7	519.59814	604.51941	670.97632	719.97174	751.10370
Tableta 8	499.02805	633.10193	684.34137	713.76459	763.72656
Tableta 9	502.17368	604.40723	667.99390	697.11511	751.66675
Tableta 10	541.26642	651.10266	693.37451	721.90564	762.33148
Tableta 11	533.63208	643.06415	715.32123	744.44946	773.08112
Tableta 12	496.42081	618.69141	647.89801	694.01202	748.63629

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento M2.

	% Disuelto de M2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	61.13	76.34	85.00	87.01	91.96
Tableta 2	58.30	70.96	77.81	84.46	86.89
Tableta 3	60.23	75.78	83.45	86.62	93.51
Tableta 4	58.67	74.16	81.38	84.56	87.09
Tableta 5	59.37	73.55	82.36	83.95	91.16
Tableta 6	58.96	73.54	81.23	84.22	89.06
Tableta 7	61.50	71.50	79.29	85.02	88.65
Tableta 8	59.07	74.85	80.86	84.30	90.12
Tableta 9	59.45	71.48	78.93	82.34	88.69
Tableta 10	64.06	76.99	81.95	85.28	89.99
Tableta 11	63.16	76.04	84.51	87.92	91.25
Tableta 12	58.77	73.16	76.58	81.97	88.34



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento M3.

	Áreas (mAU*s) de M3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	530.29254	674.75031	732.39355	766.03638	788.80768
Tableta 2	511.45560	655.32043	695.46497	699.89764	732.78711
Tableta 3	518.55408	643.12952	686.01196	706.11957	734.79028
Tableta 4	555.14630	628.47797	689.35510	720.59229	761.05579
Tableta 5	520.32538	648.14581	672.20374	706.06641	737.81641
Tableta 6	557.72327	607.40350	666.08734	693.90942	762.36694
Tableta 7	496.19620	634.53632	735.50830	729.78467	766.65930
Tableta 8	541.76794	645.98956	710.76117	717.81995	747.98395
Tableta 9	536.48608	634.28455	684.60358	693.41907	737.87146
Tableta 10	496.55441	675.49805	693.14130	710.86316	765.47095
Tableta 11	524.63226	655.15283	702.17151	727.86719	761.82831
Tableta 12	508.86893	623.20056	704.69006	706.26361	747.42120

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento M3.

	% Disuelto de M3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	63.22	80.37	87.18	91.15	93.82
Tableta 2	60.98	78.05	82.80	83.32	87.19
Tableta 3	61.83	76.61	81.68	84.05	87.42
Tableta 4	66.18	74.88	82.08	85.77	90.52
Tableta 5	62.04	77.20	80.05	84.04	87.77
Tableta 6	66.49	72.39	79.33	82.61	90.65
Tableta 7	58.17	74.34	86.10	85.44	89.70
Tableta 8	63.51	75.70	83.24	84.06	87.55
Tableta 9	62.89	74.33	80.19	81.21	86.35
Tableta 10	58.21	79.13	81.18	83.24	89.56
Tableta 11	61.50	76.76	82.24	85.22	89.15
Tableta 12	59.65	73.02	82.51	82.69	87.46



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento UL1.

	Áreas (mAU*s) de UL1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	706.02533	784.19763	815.18097	829.50818	843.67096
Tableta 2	680.38037	784.69153	822.84979	834.92627	836.86395
Tableta 3	704.34100	792.04407	831.71375	836.10321	848.05811
Tableta 4	708.70044	804.36603	838.16052	840.18420	848.37811
Tableta 5	706.59778	785.83917	805.10309	871.27802	825.65875
Tableta 6	706.49902	815.67310	841.80298	854.95465	833.39368
Tableta 7	675.86334	833.58752	840.14661	851.45795	866.29346
Tableta 8	704.52832	823.23291	848.80267	860.52002	872.73682
Tableta 9	695.75873	822.92944	845.26117	858.13452	873.16864
Tableta 10	669.29755	786.07782	810.94745	817.41083	829.96021
Tableta 11	674.86316	792.02649	817.90894	824.68976	836.32007
Tableta 12	669.87555	791.59235	823.04980	831.61694	838.72211

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento UL1.

	% Disuelto de UL1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	81.73	90.81	94.39	96.04	97.67
Tableta 2	78.75	90.85	95.27	96.66	96.88
Tableta 3	85.16	95.77	100.56	101.08	102.52
Tableta 4	85.69	97.26	101.34	101.58	102.56
Tableta 5	85.43	95.02	97.35	105.30	99.83
Tableta 6	85.42	98.63	101.78	103.36	100.78
Tableta 7	81.70	100.79	101.58	102.94	104.71
Tableta 8	85.18	99.55	102.63	104.04	105.50
Tableta 9	84.12	99.51	102.20	103.75	105.55
Tableta 10	80.91	95.04	98.03	98.81	100.31
Tableta 11	81.58	95.76	98.88	99.69	101.09
Tableta 12	80.98	95.70	99.50	100.53	101.38



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento UL2.

	Áreas (mAU*s) de UL2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	701.50464	811.70856	827.40009	843.88751	856.14801
Tableta 2	735.11572	838.89020	858.20630	855.88354	873.34052
Tableta 3	717.81415	824.12518	842.81470	856.62463	857.77161
Tableta 4	729.88861	841.46680	855.06592	870.17950	869.19183
Tableta 5	706.07361	782.04681	817.31598	829.00970	832.66626
Tableta 6	678.47595	775.91229	798.77539	806.94385	798.86304
Tableta 7	709.07257	785.34680	807.36938	824.15485	842.15814
Tableta 8	640.34827	735.56622	759.34680	766.46252	804.48975
Tableta 9	737.91248	829.26428	840.58893	852.54535	869.81696
Tableta 10	743.06622	836.49670	838.70844	855.69238	859.23480
Tableta 11	711.21820	823.70001	844.83221	849.32593	856.81006
Tableta 12	715.99426	813.50067	817.40009	825.46741	846.38342

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento UL2.

	% Disuelto de UL2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	82.17	95.00	96.82	98.72	100.14
Tableta 2	86.10	98.18	100.42	100.15	102.16
Tableta 3	84.08	96.45	98.62	100.21	100.35
Tableta 4	85.49	98.47	100.05	101.80	101.68
Tableta 5	82.70	91.55	95.64	96.99	97.41
Tableta 6	79.48	90.82	93.47	94.42	93.49
Tableta 7	83.05	91.93	94.49	96.43	98.50
Tableta 8	75.03	86.11	88.87	89.69	94.07
Tableta 9	86.42	97.06	98.37	99.75	101.74
Tableta 10	87.02	97.90	98.16	100.12	100.53
Tableta 11	83.31	96.40	98.85	99.37	100.23
Tableta 12	83.86	95.21	95.66	96.60	99.01



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento UL3.

	Áreas (mAU*s) de UL3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	541.83887	755.29785	800.11432	799.42218	825.06079
Tableta 2	599.31134	753.24103	809.61713	809.26288	820.37054
Tableta 3	601.63446	778.25293	795.24786	808.46674	822.42303
Tableta 4	556.65204	730.61395	770.35553	791.22803	792.31152
Tableta 5	607.86615	795.24353	817.40564	818.21936	825.14569
Tableta 6	635.95007	820.17737	859.49860	862.76917	870.14624
Tableta 7	593.02899	752.31165	779.40759	802.26062	804.96417
Tableta 8	602.71082	800.74231	847.30750	850.21191	882.36084
Tableta 9	568.39996	755.66217	791.80707	800.32483	826.67847
Tableta 10	560.40106	764.35846	796.55231	814.47449	848.41577
Tableta 11	593.01459	779.67285	830.25201	839.62860	858.12909
Tableta 12	607.97705	747.91650	788.15808	796.96460	810.62329

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento UL3.

	% Disuelto de UL3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	61.78	85.92	90.97	90.89	93.76
Tableta 2	68.30	85.71	92.06	92.02	93.27
Tableta 3	68.57	88.54	90.46	91.94	93.50
Tableta 4	63.46	83.14	87.61	89.96	90.08
Tableta 5	69.27	90.46	92.96	93.05	93.83
Tableta 6	72.46	93.29	97.73	98.09	98.92
Tableta 7	67.59	85.60	88.66	91.22	91.53
Tableta 8	68.69	91.08	96.33	96.66	100.26
Tableta 9	64.79	85.97	90.05	91.00	93.95
Tableta 10	63.89	86.95	90.58	92.59	96.39
Tableta 11	67.59	88.70	94.40	95.45	97.52
Tableta 12	69.29	85.11	89.65	90.64	92.17



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento S1.

	Áreas (mAU*s) de S1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	271.95801	390.97382	474.50241	536.53857	611.38824
Tableta 2	254.38339	372.42569	454.18625	518.58032	595.44220
Tableta 3	214.39265	312.52756	398.95099	457.52234	520.59589
Tableta 4	232.97176	336.90875	410.98080	468.27554	555.54419
Tableta 5	261.29565	362.92520	453.41443	517.07922	579.10895
Tableta 6	235.63403	358.51035	453.45920	500.71530	589.60052
Tableta 7	219.48589	337.93417	403.64111	486.87167	555.79138
Tableta 8	222.04791	332.72153	424.67032	504.27292	588.09570
Tableta 9	197.78346	312.14481	374.79776	426.81564	524.69653
Tableta 10	222.07138	321.62408	391.50528	441.63489	539.70178
Tableta 11	231.48320	354.23865	439.26752	497.29398	580.76019
Tableta 12	244.41307	362.33679	446.87564	494.84879	591.98071

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento S1.

	% Disuelto de S1				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	30.78	44.52	54.14	61.25	69.81
Tableta 2	28.74	42.37	51.78	59.17	67.96
Tableta 3	24.11	35.44	45.39	52.11	59.32
Tableta 4	26.26	38.26	46.79	53.36	63.34
Tableta 5	29.54	41.28	51.69	59.00	66.09
Tableta 6	26.57	40.76	51.69	57.11	67.27
Tableta 7	24.70	38.38	45.94	55.49	63.37
Tableta 8	24.99	37.78	48.36	57.49	67.07
Tableta 9	22.18	35.39	42.60	48.57	59.76
Tableta 10	25.00	36.49	44.54	50.29	61.50
Tableta 11	26.09	40.26	50.05	56.71	66.25
Tableta 12	27.59	41.20	50.94	56.44	67.54



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento S2.

	Áreas (mAU*s) de S2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	262.69690	392.40817	476.39816	535.86664	615.16693
Tableta 2	256.08600	375.18204	449.49240	523.84802	595.55273
Tableta 3	224.62482	327.94577	416.88669	493.79388	555.73773
Tableta 4	252.27287	368.76974	451.42010	513.65259	573.96863
Tableta 5	250.05075	353.80777	457.96777	498.18338	573.44843
Tableta 6	259.56381	358.22934	439.60452	487.87601	594.33765
Tableta 7	239.70966	365.01993	455.03888	507.07825	589.06647
Tableta 8	238.51407	352.29132	432.46979	498.25909	564.22388
Tableta 9	248.03183	348.31842	432.55716	484.93561	556.46075
Tableta 10	206.18494	301.39008	380.57886	427.34882	506.31833
Tableta 11	279.08911	409.06067	484.69351	541.11658	614.83679
Tableta 12	228.11287	362.19940	445.68607	514.97992	580.56244

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento S2.

	% Disuelto de S2				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	30.53	45.74	55.55	62.48	71.68
Tableta 2	29.75	43.71	52.40	61.06	69.38
Tableta 3	26.05	38.16	48.56	57.51	64.71
Tableta 4	29.30	42.96	52.62	59.87	66.87
Tableta 5	29.04	41.20	53.38	58.06	66.80
Tableta 6	30.16	41.73	51.24	56.86	69.22
Tableta 7	27.95	42.61	53.11	59.16	68.66
Tableta 8	27.81	41.12	50.47	58.12	65.76
Tableta 9	28.93	40.66	50.49	56.57	64.86
Tableta 10	24.01	35.15	44.39	49.83	58.97
Tableta 11	32.57	47.78	56.60	63.16	71.70
Tableta 12	26.59	42.28	52.01	60.07	67.67



Áreas obtenidas de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento S3.

	Áreas (mAU*s) de S3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	321.15182	466.99356	532.02039	584.27875	673.59937
Tableta 2	331.25470	454.85858	552.84717	628.84845	679.77820
Tableta 3	211.72858	346.16638	432.05508	519.59363	615.38440
Tableta 4	269.29559	389.69025	481.62030	551.37231	632.84399
Tableta 5	272.64700	422.44385	522.35278	603.61401	677.09009
Tableta 6	297.56522	481.48572	522.17065	601.10443	668.03137
Tableta 7	311.57877	450.95844	544.70435	623.01715	675.80853
Tableta 8	321.57919	472.05536	550.33142	635.44861	697.06238
Tableta 9	245.44618	362.15686	457.95139	526.80182	611.35413
Tableta 10	309.26984	435.36923	512.57330	578.31958	651.38397
Tableta 11	294.58051	462.78839	524.63251	593.80896	668.25629
Tableta 12	296.02902	438.20016	536.57379	612.58142	691.93915

Porcentaje disuelto de las doce tabletas para cada tiempo de muestreo del medicamento S3.

	% Disuelto de S3				
	5 min	10 min	15 min	20 min	30 min
Tableta 1	36.53	53.27	60.71	66.67	76.82
Tableta 2	37.69	51.88	63.09	71.76	77.55
Tableta 3	23.92	39.36	49.18	59.17	70.05
Tableta 4	30.55	44.38	54.89	62.85	72.11
Tableta 5	30.94	48.14	59.57	68.84	77.19
Tableta 6	33.81	54.93	59.58	68.58	76.19
Tableta 7	35.43	51.43	62.15	71.08	77.08
Tableta 8	36.58	53.85	62.81	72.51	79.52
Tableta 9	27.81	41.21	52.17	60.02	69.63
Tableta 10	35.16	49.64	58.47	65.97	74.27
Tableta 11	33.47	52.78	59.85	67.74	76.20
Tableta 12	33.63	49.96	61.21	69.88	78.90