



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES ZARAGOZA**

**LABORATORIO DE INVESTIGACIÓN FARMACÉUTICA**

**Equivalencia farmacéutica de tabletas de  
Glibenclamida de venta en la Ciudad de México**

**T E S I S**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO**

**P R E S E N T A :**

**ARANZAZU RUIZ JUÁREZ**

**DIRECTOR: DRA. ELIZABETH GUADALUPE SÁNCHEZ GONZÁLEZ**

**ASESOR: DR. VICENTE JESÚS HERNÁNDEZ ABAD**



**CIUDAD DE MÉXICO**

**2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

## Agradecimientos

El desarrollo de esta tesis fue financiado en su totalidad con recursos del proyecto PAPIIT IT201619 “Diseño de matrices multiparticuladas de liberación controlada preparadas mediante el proceso sol-gel, aplicables en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2”, por lo que se agradece el apoyo de la Universidad Nacional Autónoma de México, a través de la Dirección General de Asuntos de Personal Académico.

## **Dedicatorias**

A mis padres, Samuel y Dominga, por apoyarme en cada paso de mi vida, por ser mi ejemplo de vida, por su dedicación y paciencia, por sus incontables enseñanzas, regaños y palabras de aliento que han forjado gran parte de lo que soy, pero sobre todo por su infinito amor y confianza incondicional.

A mi hermano, Samy, por su apoyo incondicional, por cuidarme, acompañarme y guiarme, por ser mi confidente y amigo.

A mis padrinos, Lola y Filo, por estar siempre presentes en cada momento de mi vida, por su enorme cariño, apoyo, las palabras de aliento, por su interés en mi desarrollo tanto personal como profesional y por consentirme tanto.

A mi amiga y hermana Getzabel, por permitirme ser parte de tu vida, por estar conmigo en cada momento y siempre tener las palabras adecuadas.

A mis amigos, Juan, Cristina, Karen y Fátima, por todos los momentos que vivimos en la FES, todos esos días de diversión, pero también de mucho aprendizaje.

## **Agradecimientos**

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza por los años de preparación y formación y darme una de las mejores experiencias de vida.

A la Dra. Elizabeth, al Dr. Vicente, por su gran trabajo en la formación de profesionistas, por su apoyo y confianza en mí para la realización de este proyecto y por permitirme formar parte de este gran equipo de trabajo en el LIF.

A la Maestra Cynthia por todo el aprendizaje, paciencia y compañía durante mi estancia en el LIF.

A mis compañeros de LIF por su ayuda, enseñanza, compañía y muchos momentos de risa, pero sobre todo a Valeria y Miguel por apoyarme en mi trabajo experimental, por hacerlos madrugar para ayudarme, mil gracias.

---

## **TABLA DE CONTENIDO**

---

1. MARCO TEÓRICO .....	9
2.1 Medicamentos .....	9
2.1.1 Medicamentos genéricos .....	9
2.2 Equivalente farmacéutico.....	10
2.3 Formas farmacéuticas orales sólidas .....	11
2.3.1 Comprimidos .....	11
2.3.2 Componentes de los comprimidos.....	11
2.3.2.1 Diluentes .....	12
2.3.2.2 Aglutinantes.....	12
2.3.2.3 Lubricantes.....	13
2.3.2.4 Deslizantes.....	13
2.3.2.5 Desintegrantes .....	13
2.3.3 Control de calidad para comprimidos.....	14
2.3.3.1 Dureza.....	14
2.3.3.2 Friabilidad.....	14
2.3.3.3 Desintegración.....	15
2.3.3.4 Variación de masa.....	15
2.4 Disolución.....	15
2.4.1 Factores fisicoquímicos que influyen en la velocidad de disolución .....	17
2.4.1.1 Efecto de la solubilidad .....	17
2.4.1.2 Superficie y tamaño de la partícula.....	18
2.4.1.3 Forma cristalina .....	19
2.4.2 Efecto de las propiedades del comprimido sobre la velocidad de disolución	
20	
2.4.2.1 Diluentes y desintegrantes.....	20

2.4.2.2	Lubricantes.....	20
2.4.3	Efecto del proceso de fabricación del comprimido sobre la velocidad de disolución.....	21
2.4.3.1	Método de granulación .....	21
2.4.3.2	Efecto de la fuerza de compresión.....	21
2.4.4	Perfil de disolución.....	22
2.4.4.1	Evaluación del perfil de disolución.....	24
2.5	Hipoglucemiantes orales.....	27
2.5.1	Sulfonilureas.....	27
2.5.2	Glibenclamida.....	28
2.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	31
3.	OBJETIVO.....	32
4.	HIPÓTESIS .....	32
5.	DIAGRAMA DE FLUJO. ....	33
6.	MATERIAL Y MÉTODO.....	34
7.	RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS .....	42
8.	CONCLUSIONES .....	58
9.	REFERENCIAS .....	59

---

## ÍNDICE DE TABLAS

---

TABLA 1. Material.....	34
TABLA 2. Reactivos.....	34
TABLA 3. Instrumentos.....	35
TABLA 4. Equipos.....	35
TABLA 5. Medicamentos .....	35
TABLA 6 Descripción de los comprimidos .....	43
TABLA 7. Pruebas de Control de Calidad para comprimidos de Glibenclamida.....	44
TABLA 8. Valoración de comprimidos de Glibenclamida. ....	46
TABLA 10. Perfil de Disolución pH 9.5 Glibenclamida .....	48
TABLA 11. Valores Máximo y Mínimo de los perfiles de disolución pH 9.5 Glibenclamida	48
TABLA 12. Comparación de los perfiles de disolución pH 9.5 de Glibenclamida mediante el método del Modelo Independiente F1 y F2 .....	50
TABLA 13. Coeficientes de determinación de los modelos dependientes propuestos para los perfiles de disolución pH 9.5 de Glibenclamida. ....	52
TABLA 14 Perfil de Disolución pH 6.5 Glibenclamida .....	53
TABLA 15. Valores Máximo y Mínimo de los perfiles de disolución pH 6.5 Glibenclamida	53
TABLA 16. Comparación de los perfiles de disolución pH 6.5 mediante el método del Modelo Independiente F1 y F2 .....	55
TABLA 17. Coeficientes de determinación de los modelos propuestos para los perfiles de disolución pH 6.5 de Glibenclamida. ....	56



## INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad crónica ocasionada por la incapacidad del páncreas para producir insulina en cantidades suficientes, o bien, por utilización ineficaz de la misma en el organismo. Existen dos principales tratamientos, no farmacológico, (dieta y ejercicio) y farmacológico (insulina u otros hipoglucemiantes).<sup>1</sup> Esta enfermedad tiene dos retos, el primero es el monto de recursos que requieren los prestadores de servicios de salud para su atención, y el segundo es el costo económico para las personas con diabetes. En los últimos años, el costo de los medicamentos genéricos se redujo en un 60%, en comparación con las de patente. De manera paralela el consumo de genéricos creció de 50 a 84%, con los genéricos se pretende aumentar el acceso efectivo de la población a medicinas de igual calidad y seguridad, pero de menor precio.<sup>2</sup>

La calidad de los productos farmacéuticos es un factor de gran importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida. Con el fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico debe tener propiedades equivalentes a las del producto de referencia. Sobre la base de la legislación sanitaria, los medicamentos que se comercializan en México, deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia. Así, la sustitución de un medicamento innovador por uno genérico, no implicaría algún riesgo para la salud. Sin embargo existe la preocupación con relación al uso de los medicamentos genéricos comercializados, ya que hay evidencia empírica de que existen diferencias terapéuticas entre los medicamentos genéricos y los de patente, se considera que no cumplen con la cantidad especificada en el marbete y por lo tanto no ejercen su acción terapéutica en el tiempo requerido.<sup>1</sup>

Con base en lo anterior, en este trabajo se realizó un estudio de la equivalencia farmacéutica de los medicamentos genéricos y el de referencia que contienen glibenclamida para establecer si tienen una calidad comparable.

# 1. MARCO TEÓRICO

## 2.1 Medicamentos

El medicamento es el recurso sanitario más utilizado y uno de los productos más regulados por la administración pública en todos los países. El gasto de la prescripción farmacológica puede representar entre el 11 y el 18% de gasto sanitario, y suele aumentar alrededor de un 10% al año. Aunque los mecanismos de regulación del precio y la política de financiación de medicamentos son diferentes en cada país, en todos ellos se han desarrollado medidas para intentar contener el crecimiento del gasto farmacéutico público. Las dos principales estrategias son la utilización de medicamentos genéricos y la implantación de sistemas de precios de referencia que fijan el precio máximo que un sistema sanitario público financia para un tipo determinado de medicamentos. Sin embargo, estas medidas no suelen ser suficientes, ya que el gasto farmacéutico tiene una tendencia de crecimiento natural basada en el incremento de la población y en el precio creciente de los nuevos medicamentos.<sup>3</sup>

### 2.1.1 Medicamentos genéricos

De acuerdo con el Reglamento de Insumos para la Salud (RIS) en el artículo 72, “para efectos de lo dispuesto en el artículo 376 bis, fracción I de la Ley General de Salud, los medicamentos destinados al mercado de genéricos serán únicamente las especialidades farmacéuticas que, en términos del presente Reglamento, sean intercambiables”. En el artículo 73 establece que “el Consejo de Salubridad General y la Secretaría, mediante publicación en el Diario Oficial de la Federación, determinarán, periódicamente, las pruebas que deberán aplicarse para considerar a los medicamentos como intercambiables, según la naturaleza y forma farmacéutica de cada uno de éstos. Los

criterios y requisitos a que deberán sujetarse dichas pruebas se establecerán en las Normas correspondientes”.<sup>4</sup>

A partir del surgimiento de la Organización Mundial del Comercio, en 1995, la Organización Mundial de la Salud y la Organización Panamericana de la Salud, instan a los países de América Latina y el Caribe para que constituyan regulaciones sobre la producción y el uso de medicamentos genéricos. México define oficialmente su postura y su política sobre los medicamentos genéricos en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 publicada en el Diario Oficial, 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.<sup>5</sup>

## **2.2 Equivalente farmacéutico**

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, se define como equivalente farmacéutico a la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco y forma farmacéutica, con igual concentración y potencia, que utiliza la misma vía de administración y que cumple con especificaciones compendiales u otros estándares internacionales. Los aditivos pueden ser diferentes que los del medicamento de referencia.<sup>6</sup>

La equivalencia farmacéutica, corresponde a la incorporación, en dos formas farmacéuticas de la misma especie, de una dosis nominal idéntica del mismo principio activo. Estos equivalentes deben satisfacer por otra parte, el conjunto de las normas oficiales presentadas o susceptibles de ser establecidas a nivel de la farmacopea.<sup>7</sup>

## 2.3 Formas farmacéuticas orales sólidas

La mayoría de los fármacos se administran frecuentemente por vía oral, en formas farmacéuticas sólidas como los comprimidos y las cápsulas. Los métodos utilizados para su producción en gran escala requieren otros materiales además de los componentes activos. Los excipientes se incluyen en las formulaciones para facilitar el manejo, mejorar el aspecto físico y estabilidad y facilitar la liberación del fármaco en la corriente sanguínea. Estos componentes, así como los métodos de producción empleados en algunos casos, influyen sobre la absorción o la biodisponibilidad del fármaco.<sup>8</sup>

### 2.3.1 Comprimidos

Los comprimidos pueden definirse como formas farmacéuticas sólidas, que contienen fármacos, con diluentes adecuados o sin ellos, y que se preparan por métodos de compresión. El término comprimido se cree fue utilizado por primera vez por John Wyeth y Brother's de Filadelfia. Los comprimidos continúan siendo una forma farmacéutica popular debido a las ventajas que ofrecen al fabricante, como la simplicidad y economía de la preparación, estabilidad y conveniencia para envasar, distribuir y dispensar, y al paciente en la exactitud de la dosis, facilidad de transporte, y facilidad de administración. A pesar de que con frecuencia los comprimidos son de forma discoide, los hay también redondos, ovales, oblongos, cilíndricos o triangulares. Pueden diferir mucho en tamaño y peso, según la cantidad de fármaco que contengan y el método de administración propuesto.<sup>8</sup>

### 2.3.2 Componentes de los comprimidos

Además del componente activo o terapéutico, los comprimidos contienen una cantidad de materiales conocidos como aditivos o excipientes. Estos pueden clasificarse de acuerdo con su papel en el comprimido terminado. Aunque el término inerte ha sido aplicado a

estos materiales, es cada vez más evidente que hay una importante relación entre las propiedades de los excipientes y las formas farmacéuticas que los contienen.<sup>8</sup>

#### *2.3.2.1 Diluentes*

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y la sustancia inerte se agrega para aumentar el volumen, con el propósito de que el comprimido tenga un tamaño útil para la compresión. Los diluentes utilizados para este propósito son fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, celulosa, manitol, almidón seco. Los diluentes utilizados como excipientes para las fórmulas sometidas a compresión directa han sido sujetos a un proceso previo para darles fluidez y compresibilidad.<sup>8</sup>

La mayoría de los formuladores de comprimidos de liberación inmediata tienden a utilizar en sus formulaciones solo uno o dos diluentes. Por lo general, éstos se eligen sobre la base de la experiencia y de los factores de costo. Sin embargo, en la formulación de nuevos agentes terapéuticos debe considerarse la compatibilidad de los diluentes con el fármaco.<sup>8</sup>

#### *2.3.2.2 Aglutinantes*

Los agentes utilizados para impartir cualidades cohesivas a los materiales en polvo se denominan aglutinantes. Estas sustancias otorgan a las formulaciones de los comprimidos una cohesividad que asegura que éstos permanezcan intactos después de la compresión, pero también mejoran las cualidades de libre flujo para las formulaciones de gránulos con la dureza y el tamaño deseados. Los materiales más comúnmente utilizados como aglutinantes son almidón, gelatina y azúcares, la sacarosa, glucosa, lactosa. Las gomas naturales y sintéticas que han sido utilizadas incluyen la goma arábica, alginato de sodio, goma panwar, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, veegum. Otros

agentes que pueden considerarse aglutinantes en ciertas circunstancias son el polietilenglicol, la etilcelulosa, las ceras, el alcohol.<sup>8</sup>

La cantidad de aglutinante utilizado tiene considerable influencia sobre las características de los comprimidos compactados. El uso en demasía de un aglutinante muy fuerte produce un comprimido duro, que no puede desintegrarse fácilmente y es capaz de producir un desgaste excesivo de los punzones y las matrices.<sup>8</sup>

### *2.3.2.3 Lubricantes*

Los lubricantes cumplen varias funciones en el proceso de elaboración de los comprimidos. Previenen la adhesión del material de los comprimidos a la superficie de las matrices y los punzones, reducen la fricción entre las partículas, facilitan la eyección de los comprimidos de la cavidad de la matriz y pueden mejorar la velocidad de flujo de la granulación del comprimido. Los lubricantes comúnmente utilizados son talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, polietilenglicol. La mayoría de los lubricantes, excepto el talco, se utilizan en concentraciones menores del 1%.<sup>8</sup>

### *2.3.2.4 Deslizantes*

Un deslizante es una sustancia que mejora las características de flujo de una mezcla de polvos. El dióxido de silicio coloidal es el deslizante de uso más común, en general en bajas concentraciones, del 1% o menos. El talco también se usa y puede desempeñar el doble papel de lubricante/deslizante.<sup>8</sup>

### *2.3.2.5 Desintegrantes*

Un desintegrante es una sustancia, o una mezcla de ellas, agregada a un comprimido para facilitar su ruptura o desintegración después de su administración. Los componentes activos deben liberarse de la matriz del comprimido tan eficientemente como sea posible

para permitir su rápida disolución. Los materiales que cumplen la función de desintegrantes son los almidones, celulosas, gomas y polímeros con enlaces cruzados.<sup>8</sup>

Además de la presencia de los desintegrantes, otros factores pueden afectar el tiempo de desintegración de los comprimidos compactados, el aglutinante, la dureza del comprimido y el lubricante pueden influir en el tiempo de desintegración.<sup>8</sup>

### 2.3.3 Control de calidad para comprimidos

#### 2.3.3.1 Dureza

Las tabletas están sujetas a diversos eventos que implican una tensión considerable y efecto en la integridad de los mismos como los procesos de fabricación, entre los cuales se encuentra el envasado y el recubrimiento.<sup>9</sup>

Los comprimidos deben estar en condiciones de resistir todos los efectos y llegar a manos del paciente sin desgaste o rupturas. Por esas razones, la resistencia mecánica de las tabletas es importante y es un factor que se mide en una forma rutinaria. Una medida de la integridad mecánica de las tabletas es la resistencia a la ruptura.<sup>9</sup>

#### 2.3.3.2 Friabilidad

Permite medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte. Junto con la dureza, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compresión. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e inter partículas dentro del compacto.<sup>9</sup>



### *2.3.3.3 Desintegración*

Este método se basa en el tiempo requerido por una forma farmacéutica sólida para desintegrarse en un fluido de prueba, bajo condiciones de operación preestablecidas. La desintegración no implica la solubilización total de la tableta. La desintegración completa se define como la condición en la que sólo queda sobre la malla del aparato, fragmentos insolubles de la tableta, residuos del recubrimiento de ésta o bien una masa suave sin núcleo palpable; pudiendo observarse eventualmente residuos insolubles adheridos a la cara inferior del disco.<sup>9</sup>

### *2.3.3.4 Variación de masa*

Es la medición de la masa individual de las unidades de dosis en prueba y el cálculo de la variación entre ellas, relacionada al contenido del principio activo, y suponiendo una distribución homogénea.<sup>9</sup>

## **2.4 Disolución**

La disolución es un proceso por el cual un sólido entra en solución. La referencia preliminar a la disolución consta en un artículo de Noyes y Whitney de 1897 “The rate solution of solid substances in their own solutions” (La velocidad de solución de las sustancias sólidas en sus propias soluciones). Los autores sugerían que la velocidad de disolución de las sustancias sólidas está determinada por la velocidad de difusión de una capa muy delgada de la solución saturada que se forma instantáneamente alrededor de la partícula sólida. Desarrollaron la relación matemática que correlaciona la velocidad de disolución con el gradiente de solubilidad del sólido.<sup>10</sup>

Los fármacos sólidos deben disolverse para poder ser absorbidos. La disolución de los fármacos puede expresarse con la ecuación de Noyes y Whitney. Esta ecuación describe la velocidad de disolución cuando el proceso de disolución depende de la difusión y no implica ninguna reacción química:

$$dC/dt = \frac{DA(C_s - C)}{h}$$

Donde  $dC/dt$  es la velocidad de disolución de las partículas del fármaco,  $D$  es el coeficiente de difusión del fármaco en solución en los líquidos gastrointestinales,  $A$  es la superficie eficaz de las partículas farmacológicas en contacto con los líquidos gastrointestinales,  $h$  es el grosor de la capa de difusión alrededor de cada partícula,  $C_s$  es la solubilidad de saturación del fármaco en la capa de difusión y  $C$  es la concentración del fármaco en los líquidos gastrointestinales.<sup>10,11,12</sup>

La disolución no es un predictor de la eficacia terapéutica, más bien, es una herramienta cualitativa que puede proporcionar información valiosa acerca de la disponibilidad biológica de un fármaco así como de la uniformidad entre un lote y otro.<sup>10,11,12</sup>

Para determinar la velocidad de disolución de fármacos a partir de preparados sólidos en condiciones estandarizadas, deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos, éstos incluyen las características de humidificación de los preparados sólidos, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación (en caso de ocurrir).<sup>10,11,12</sup>

La humidificación de la superficie de los preparados sólidos controla el acceso de líquido hacia la superficie del sólido y muchas veces, es el factor limitante en el proceso de disolución. La velocidad de la humidificación depende directamente de la tensión superficial en la interfase y el ángulo de contacto entre la superficie del sólido y el líquido.

La incorporación de una sustancia tensoactiva, en el preparado o en el medio de disolución, reduce el ángulo de contacto e incrementa la disolución.<sup>10,11,12</sup>

Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desagregación. Los lubricantes hidrofóbicos, como el talco y el estearato de magnesio, a menudo empleados en la preparación de comprimidos, enlentecen la velocidad de penetración y por lo tanto el proceso de desagregación. El gran tamaño de los poros facilita la penetración pero si es demasiado grande puede inhibir la penetración por disminución de la tensión interna causada por la hinchazón del desintegrante.<sup>10,11,12</sup>

Una vez que se produce la desagregación y la dislocación, las partículas del fármaco quedan expuestas al medio de disolución y es entonces que tiene lugar la disolución.<sup>10,11,12</sup>

#### 2.4.1 Factores fisicoquímicos que influyen en la velocidad de disolución

##### 2.4.1.1 Efecto de la solubilidad

Las propiedades fisicoquímicas del fármaco desempeñan un papel primario en el control de su disolución a partir del preparado. La solubilidad acuosa del fármaco es el principal factor que determina su velocidad de disolución.<sup>10,11.</sup>

La velocidad de disolución de un fármaco en condiciones de *sink* es, según la ecuación de Noyes-Whitney, directamente proporcional a la solubilidad en la capa de difusión que rodea a las partículas del fármaco que se disuelve. La solubilidad acuosa de un fármaco depende de las interacciones intermoleculares dentro del entramado cristalino, de las interacciones entre las moléculas y la solución en la que se está disolviendo y de los cambios de entropía asociados con la fusión y disolución.<sup>10,11.</sup>

En el caso de los fármacos que son electrolitos débiles, la solubilidad acuosa depende del pH. En el caso de una formulación sólida oral que contenga un fármaco electrolito débil, la velocidad de disolución del fármaco dependerá de su solubilidad y del pH en la capa de difusión que rodea a cada partícula del fármaco. El pH de la capa de difusión para un electrolito débil dependerá del pKa y de la solubilidad del fármaco que se disuelve, y del pKa y la solubilidad de los tampones de los líquidos gastrointestinales. Por tanto, es de esperar que se observen diferentes velocidades de disolución en regiones distintas del tubo digestivo.<sup>10,11.</sup>

La solubilidad de los fármacos débilmente ácidos aumenta con el pH, por lo que si un fármaco se desplaza del estómago al intestino su solubilidad aumentará. Por el contrario, la solubilidad de las bases débiles disminuye al aumentar el pH y, por tanto, al avanzar el fármaco por el tubo digestivo. En consecuencia, es importante que las bases débiles poco solubles se disuelvan rápidamente en el estómago, ya que la velocidad de disolución en el intestino será mucho más lenta.<sup>10,11</sup>

#### *2.4.1.2 Superficie y tamaño de la partícula*

Existe una relación directa entre el área de superficie del comprimido y su velocidad de disolución, dado que el área de superficie aumenta con la disminución del tamaño de las partículas, pueden lograrse velocidades de disolución mayores por medio de la reducción del tamaño de las partículas. No obstante, debe reconocerse que el simple aumento del área de superficie no siempre garantiza un aumento equivalente de la velocidad de disolución, más bien, es el aumento del área de superficie efectiva o el área expuesta al medio de disolución y no el área de superficie absoluta lo que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.<sup>10,11.</sup>

Según la ecuación de Nernst y Brünner al aumentar la superficie total del medicamento en contacto con los líquidos gastrointestinales aumenta la velocidad de disolución. Suponiendo que cada partícula esté completamente rodeada por los líquidos gastrointestinales, su superficie eficaz será directamente proporcional al tamaño de las partículas del medicamento. Por tanto, cuanto menor sea el tamaño de la partícula, mayor será la superficie eficaz mostrada por una masa dada de fármaco y mayor su velocidad de disolución. Lo más probable es que, cuando la absorción del fármaco esté limitada por la velocidad de disolución, la reducción del tamaño de partícula aumente la biodisponibilidad.<sup>10,11</sup>

#### *2.4.1.3 Forma cristalina*

Se ha demostrado que las características de fase sólida de los fármacos, como la amorficidad, la cristalinidad, el estado de hidratación y la estructura polimórfica, han demostrado tener una influencia significativa sobre la velocidad de disolución.<sup>10,11</sup>

Muchos fármacos pueden existir en más de una forma cristalina, esta propiedad se conoce como polimorfismo y cada forma cristalina se llama forma polimorfa, los polimorfos metaestables suelen disolverse más rápido que los polimorfos estables correspondientes. En consecuencia, el polimorfo metaestable de un fármaco poco soluble puede presentar una biodisponibilidad mayor que el polimorfo estable.<sup>10,11</sup>

Además de las diferentes formas cristalinas, un fármaco puede existir en forma amorfa, dado que la forma amorfa suele disolverse con mayor rapidez que la forma o formas cristalinas correspondientes, se pueden producir diferencias significativas entre la biodisponibilidad de las formas amorfas y cristalinas de los fármacos que presentan una biodisponibilidad limitada por la velocidad de disolución.<sup>10,11</sup>

## 2.4.2 Efecto de las propiedades del comprimido sobre la velocidad de disolución

Se ha demostrado que la velocidad de disolución de un fármaco puede ser alterada en forma significativa cuando se mezcla con diversos aditivos durante el proceso de elaboración de preparados sólidos. Estos aditivos se agregan para satisfacer ciertas funciones farmacéuticas como diluyentes, fijadores, agentes de granulación, desintegrantes y lubricantes. Se ha encontrado que comprimidos y cápsulas genéricamente idénticas, elaboradas por laboratorios farmacéuticos diferentes, exhiben diferencias significativas de las velocidades de disolución de sus ingredientes activos.<sup>10</sup>

### 2.4.2.1 Diluentes y desintegrantes

En 1963 se estudió el efecto del almidón. El aumento del contenido de almidón del 5 al 20% dio como resultado un aumento notable de la velocidad de disolución (casi tres veces), esto sugirió que los cristales de los fármacos hidrófobos adquieren una capa superficial de finas partículas de almidón que imparte una propiedad hidrófila al preparado granular y así aumenta el área de superficie efectiva y por ende la velocidad de disolución.<sup>10</sup>

Demasiada cantidad de un desintegrante produciría la desintegración del comprimido debido a la humedad atmosférica, mientras que poca cantidad sería insuficiente para que se produjera la desintegración y por la tanto la velocidad y la extensión de la liberación del fármaco de la forma farmacéutica se verían alteradas.<sup>10</sup>

### 2.4.2.2 Lubricantes

Los lubricantes hidrófobos como el estearato de magnesio, el estearato de aluminio, el ácido esteárico y el talco reducen el área de la interfase del fármaco por modificación de las características de superficie de los comprimidos, lo cual da como resultado una

disminución de su capacidad de humidificación, la prolongación del tiempo de desintegración y la reducción del área de interfase entre el ingrediente activo y el solvente. Una selección deficiente o cantidad excesiva pueden originar la impermeabilización de los comprimidos, cuyo resultado es una escasa desintegración del comprimido y/o una disolución retardada del principio activo.<sup>8,10</sup>

#### 2.4.3 Efecto del proceso de fabricación del comprimido sobre la velocidad de disolución

Los numerosos factores de procesamiento involucrados en la elaboración de los comprimidos influyen sobre las velocidades de disolución de los ingredientes activos. El método de granulación, el tamaño, la densidad, el contenido de humedad y la edad de los gránulos así como la fuerza de compresión utilizada en el proceso de formación de los comprimidos contribuyen a las características de la velocidad de disolución del producto final.<sup>10</sup>

##### 2.4.3.1 Método de granulación

Los estudios han demostrado que el proceso de granulación en general incrementa la velocidad de disolución de los fármacos poco solubles. El uso de diluyentes como el almidón, la lactosa y la celulosa microcristalina, tiende a mejorar sus características de disolución. En éste aspecto, el procedimiento de granulación húmeda ha sido considerado tradicionalmente como un método superior al procedimiento de doble compresión o de compresión en seco.<sup>10</sup>

##### 2.4.3.2 Efecto de la fuerza de compresión

En sus estudios preliminares de la física de la compresión de los comprimidos Higuchi señaló la gran influencia de la fuerza de compresión empleada en el proceso de elaboración de los comprimidos sobre la densidad aparente, la porosidad, la dureza, el

tiempo de desintegración y el tamaño promedio de las partículas primarias de los comprimidos.<sup>10</sup>

La alta compresión también puede inhibir la capacidad de humidificación del comprimido debido a la formación de una capa selladora más firme y eficaz por medio del lubricante bajo las altas presiones y temperaturas que en general acompañan a una fuerte fuerza de compresión.<sup>10</sup>

#### 2.4.4 Perfil de disolución

La prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba.<sup>10</sup>

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, se define el perfil de disolución como la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. Se deben realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, bajo las mismas condiciones experimentales. Deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo, graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.<sup>6</sup>

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se



comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud  $f_2$ . En el caso que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelvan 85% o más en 15 minutos o menos tiempo en el medio de disolución, no es necesario emplear el factor de similitud y los productos se clasifican como de muy rápida disolución.<sup>6</sup>

La guía Q1A de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH por sus siglas en inglés) Pruebas de estabilidad y productos medicinales nuevos, describe tres categorías de especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata.<sup>13</sup>

1. Especificaciones de un punto: Como prueba de control de calidad rutinaria.
2. Especificaciones de dos puntos: Para caracterizar la calidad del producto medicinal y como prueba de control de calidad rutinaria para ciertos tipos de productos medicinales (disolución lenta o poco soluble en agua).
3. Comparación de perfiles de disolución:
  - Para aceptar la igualdad de productos bajo ciertos cambios.
  - Para eximir de los requisitos de bioequivalencia para las concentraciones menores de una forma de dosificación.
  - Para apoyar exenciones para otros requisitos de bioequivalencia.<sup>13</sup>

Los enfoques para establecer las especificaciones de disolución para los productos genéricos corresponde según si existe o no una prueba de compendio oficial para el producto medicinal y la prueba de disolución empleada para el fármaco de referencia.<sup>13</sup>

Todos los productos medicinales aprobados deberán cumplir con los requisitos de las pruebas de disolución compendial, esto para prueba disponible, en este caso, la prueba de disolución de control de calidad es la prueba descrita en el compendio oficial del país. La División de Bioequivalencia, Oficina de Fármacos Genéricos, recomienda tomar un

perfil de disolución a intervalos de 15 minutos o menos usando el método compendial para los productos de prueba y referencia.<sup>13</sup>

#### 2.4.4.1 Evaluación del perfil de disolución.

Este método se basa en la utilización de los factores de ajuste, los cuales comparan la diferencia en el porcentaje de fármaco disuelto por unidad de tiempo entre una formulación de referencia y una formulación de prueba. La comparación del perfil de disolución puede llevarse a cabo utilizando el método del modelo independiente o el modelo dependiente.<sup>13</sup>

##### Modelo Independiente

Un modelo sencillo de enfoque independiente utiliza un factor de diferencia y un factor de similitud para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996).<sup>13</sup>

El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual entre las dos curvas a cada tiempo de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.<sup>13</sup>

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

Donde n es el número de tiempos de muestreo,  $R_t$  es el valor del porcentaje disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de referencia y  $P_t$  es el valor del porcentaje disuelto en cada punto de muestreo para la formulación de prueba.<sup>13</sup>

El factor de similitud (f2) es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre ambas curvas.

$$f_2 = 50 * \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{1}{t} \sum_t^n (R_i - P_i)^2}} \right]$$

Donde:

t= número de tiempos de muestreo

R<sub>i</sub>= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

P<sub>i</sub>= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.<sup>6,13</sup>

Para que las curvas puedan ser consideradas similares, los valores de f<sub>1</sub> debe ser cercano a 0, y los valores de f<sub>2</sub> deben ser cercanos a 100. Generalmente, valores de f<sub>1</sub> de 0 a 15 y valores de f<sub>2</sub> de 50 a 100, asegura la igualdad o equivalencia de las dos curvas.<sup>13</sup>

Para calcular el valor de f<sub>2</sub>, se comparan los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos, si el valor de es mayor o igual a 50, los perfiles de disolución son similares.<sup>6</sup>

### Modelo Dependiente.

El proceso de disolución de un sólido en el seno de un líquido se rige por la ecuación de Noyes y Whitney.

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

Donde dC/dt es la velocidad del proceso de disolución, K es la constante de velocidad que depende de las condiciones experimentales, S es la superficie del sólido, C<sub>s</sub> es la

concentración a saturación del fármaco en el medio de disolución y C es la concentración de fármaco en el medio de disolución a tiempo t.<sup>30</sup>

Si la superficie (S) del sólido expuesta al medio de disolución es constante, el proceso de disolución sigue una cinética de orden cero y la ecuación se reduce a:

$$\frac{dQ}{dt} = -K_0$$

La integral de la ecuación diferencial, si se considera la cantidad de fármaco disuelto es

$$Q = K_0 * (t - t_0)$$

Donde Q es la cantidad de fármaco disuelto a cada tiempo, K<sub>0</sub> la constante de disolución de orden cero, y t<sub>0</sub> el período de latencia o el tiempo que tarda en iniciarse el proceso de disolución.<sup>30</sup>

La cinética de primer orden implica que la superficie (S) de fármaco expuesta al medio de disolución varía a lo largo del proceso de disolución en función de la cantidad de fármaco remanente sin disolver. La ecuación de Noyer y Whitney que explica el proceso de disolución, cuando la cinética es de orden uno, queda simplificada a la ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = -K_d * (Q_\infty - Q)$$

Donde Q<sub>∞</sub> es la cantidad de fármaco disuelta a tiempo infinito, que coincide con la dosis si la disolución es total; Q es la cantidad de fármaco disuelta a cada tiempo y K<sub>d</sub> es la constante de disolución.<sup>30</sup>

## 2.5 Hipoglucemiantes orales

Los hipoglucemiantes orales son un conjunto heterogéneo de fármacos que se caracterizan por producir una disminución de los niveles de glucemia luego de su administración por vía oral.<sup>14</sup>

Los agentes hipoglucemiantes del grupo de las sulfonilureas son derivados de las sulfonamidas que no ejercen actividad antibacteriana. Estos fármacos se dividen en agentes de primera generación (acetohexamida, clorpropamida, tolazamida y tolbutamida) y en un grupo de fármacos más potentes de segunda generación (glipizida, gliburida y glimepirida). Las sulfonilureas reducen la glucemia a través de la estimulación de la liberación de insulina desde células de los islotes pancreáticos.<sup>14</sup>

### 2.5.1 Sulfonilureas

Las sulfonilureas son arilsulfonilureas substituidas, difieren por el substituyente en la posición *para* en el ciclo bencénico y en un residuo nitrogenado de la fracción urea. Se dividen en dos generaciones, encontrando a la tolazamida y la tolbutamida en la primera generación mientras que la glibenclamida, gliclazida y glimepirida en la segunda generación. Son hipoglucemiantes orales usados en el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2.<sup>3,14,15</sup>

Los canales de  $K_{ATP}$  son la diana de fármacos como sulfonilureas. Éstas ejercen su efecto estimulante sobre la secreción de insulina mediante su unión a un receptor de la membrana, denominado receptor de sulfonilureas, bloqueando los canales de  $K_{ATP}$  en las células  $\beta$  y estimulando los efectos que la glucosa induce sobre la secreción de insulina.<sup>3,14,15</sup>

## 2.5.2 Glibenclamida

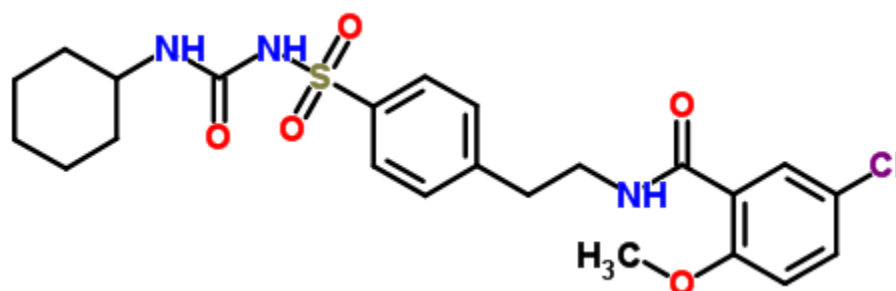


Figura 1. Estructura molecular de la glibenclamida.<sup>16</sup>

Formula Molecular: C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S

pKa 5.3

Solubilidad: poco soluble en agua o éter, soluble en solventes orgánicos.<sup>16,17,18,19</sup>

La glibenclamida conocida además como gliburida, es un medicamento hipoglucemiante oral de la clase de las sulfonilureas, se utiliza en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Bloquea los canales de potasio dependientes de ATP que hay en las membranas de las células pancreáticas β, provocando despolarización, entrada de calcio y liberación de insulina.<sup>3</sup>

La acción hipoglucemiante se puede potencializar si glibenclamida si se asocia con hipoglucemiantes orales o insulina, esteroides anabolizantes, betabloqueadores, preparados biguanídicos, inhibidores de la MAO, bezafibrato, clofibrato, cloranfenicol, derivados cumarínicos, fenfluramina, fosfamida, sulfipirazona, tetracilinas, miconazol, fenilbutazona, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, inhibidores de la ECA, sulfonamidas, probenecid, pentoxifilina parenteral a dosis altas y con fluoroquinolonas.<sup>20,21</sup>

La acción hipoglucemiante se puede disminuir al asociar glibenclamida con corticosteroides, ácido nicotínico a dosis elevadas, estrógenos, gestágenos, derivados de la fenotiacina, tiacidas y otros saluréticos, simpaticomiméticos, hormonas tiroideas, laxantes a dosis altas, acetazolamida, clonidina, glucágon, bloqueadores de canales de calcio e isoniacida. El alcohol puede provocar una reacción de intolerancia, con palpitaciones y náuseas.<sup>20,21</sup>

Es 200 veces más potente que la tolbutamida (sulfonilurea de primera generación) como estimulante de la liberación de insulina de los islotes pancreáticos. Suprime con mayor eficacia la hiperglucemia en ayunas. En ayunas se absorbe alrededor de un 90% del fármaco. El tiempo de absorción varía entre 1.5 y 2 horas. La gliburida se metaboliza en el hígado, la vida media es de 1.5 a 5 horas y la acción dura 24 horas.<sup>14,15</sup>

Las Farmacopeas describen varios medios de prueba para igualar el rango de pH fisiológico entre 1.2 y 7.5. Pero para muchos fármacos que son poco solubles en este rango de pH, los medios son poco útiles. En tales casos los surfactantes como lauril sulfato de sodio, emulsiones, altos valores de pH, o incluso solventes orgánicos son añadidos a los medios de disolución para mejorar la solubilidad del fármaco. La glibenclamida es un hipoglucemiantes oral con poca solubilidad acuosa, ya que es un ácido débil con un pKa de 5.3 su solubilidad fuertemente depende del pH del medio de prueba. Las propiedades del fármaco y del medicamento así como la composición del medio de disolución tienen gran influencia en el comportamiento de la disolución de la glibenclamida.<sup>22</sup>

En estudios se demostró que para comprimidos de glibenclamida de 3.5 mg, en un medio de disolución pH 7.5 buffer de fluido intestinal simulado, más del 90% del fármaco contenido del producto de referencia se liberó en 10 minutos, después de los 30 minutos el 100% ya estaba liberado. En un medio pH 6.5 buffer de fluido intestinal simulado en

estado de ayuno demostró que solo el 34% del fármaco se liberó en una hora. En un pH de 6.0 en buffer de fosfatos, solo el 18% se liberó en una hora. En un medio buffer de fluido intestinal simulado en estado alimentado pH 5.0 solamente 1.4% del fármaco se disolvió.<sup>22</sup>

Los resultados de disolución en los diferentes medios de prueba mostraron que la disolución de la glibenclamida está muy influenciada por diversos parámetros, el más importante es el pH del medio de disolución y la presencia de promotores de la disolución en la formulación, también depende del tamaño de partícula, el área de superficie expuesta al medio, así como la composición del medio.<sup>22</sup>

La glibenclamida es un hipoglucemiante oral del grupo de las sulfonilureas, tiene registros de baja biodisponibilidad atribuida a sus deficientes propiedades de disolución, ya que es un ácido débil su solubilidad depende del pH del medio de prueba y su tamaño de partícula. Diversos factores que influyen su disolución han sido examinados, tales como, micronización, dispersión del sólido y liofilización, incorporación de surfactantes y cosolventes, coprecipitación con polivinilpirrolidona, preparación de la forma polimórfica y medios que simulen un estado de ayuno y alimentado. Otros enfoques generalmente usados en el diseño del medio de disolución para fármacos poco solubles incluyen producir la solubilidad del fármaco incrementando el volumen acuoso o eliminando el fármaco disuelto y alterando el valor de pH para mejorar la solubilidad de las moléculas del fármaco ionizable.<sup>23</sup>



## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la Norma Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, buenas prácticas de fabricación de medicamentos, se define a la calidad como el cumplimiento de especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso, esta calidad está determinada por su identidad, contenido o potencia y propiedades físicas, químicas y biológicas que puedan influir en ésta.<sup>24</sup>

Los medicamentos genéricos representan entre el 50 y el 70% de ahorro en comparación con los medicamentos de patente. Con frecuencia se cree que por ser más baratos o por ser genéricos son de baja calidad<sup>25</sup>, sin embargo, las exigencias de calidad farmacéutica deben ser idénticas a las de los innovadores y por ello es de gran importancia el estudio de calidad de los medicamentos genéricos para el tratamiento de las enfermedades crónico-degenerativas como es el caso de la diabetes mellitus, uno de los principales problemas de salud del país. Considerando esto existe una interrogante en cuanto a la equivalencia farmacéutica de estos medicamentos, en caso particular de la glibenclamida, medicamento de amplio uso para esta enfermedad, en el sentido de que al momento de la dispensación y administración del producto sea de la misma calidad que un innovador. Por lo anterior, surge la necesidad de evaluar comprimidos de glibenclamida para comprobar su equivalencia con el medicamento de referencia, a través de la demostración experimental de la velocidad de disolución y parámetros de calidad, con el fin de asegurar que el medicamento genérico cumple con sus especificaciones y posee la misma calidad farmacéutica que el innovador.

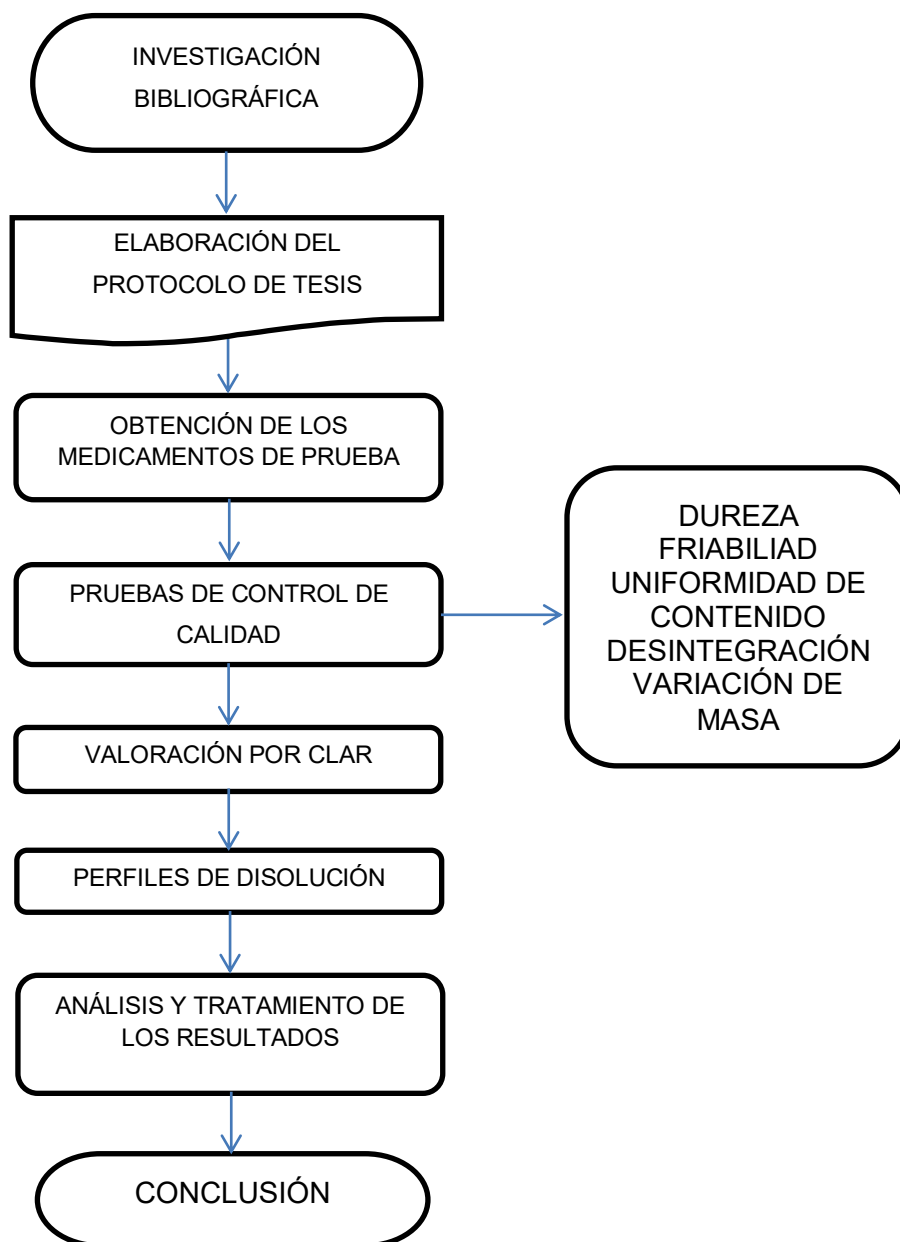
### **3. OBJETIVO**

Evaluar la equivalencia farmacéutica de diferentes comprimidos de glibenclamida con dosis de 5 mg de diferentes proveedores de venta en el mercado nacional, mediante la comparación de su velocidad de disolución y otros parámetros de calidad.

### **4. HIPÓTESIS**

Con base en la comparación de los resultados de velocidad de disolución y pruebas de control de calidad de las diferentes marcas comerciales de comprimidos de glibenclamida 5mg se demostrará que poseen la misma calidad farmacéutica. Si las diferentes marcas comerciales de glibenclamida son equivalentes, entonces presentarán similitudes en los resultados de calidad evaluados.

## 5. DIAGRAMA DE FLUJO.



## 6. MATERIAL Y MÉTODO

TABLA 1. Material	
Material	Capacidad
<b>Matraz Erlenmeyer</b>	1000mL, 500mL
<b>Pipetas volumétricas</b>	1mL, 2mL, 3mL, 4mL, 5mL
<b>Pipeta graduada</b>	4mL
<b>Vasos de precipitados</b>	10mL, 500mL, 1000mL
<b>Matraces volumétricos</b>	25mL, 50mL, 100mL
<b>Probetas</b>	1000mL
<b>Mortero con pistilo</b>	-----
<b>Filtros PVDF</b>	-----
<b>Equipo de filtración para soluciones acuosas</b>	-----
<b>Equipo de filtración para soluciones orgánicas</b>	-----
<b>Frascos reservorios</b>	1000 mL
<b>Viales de vidrio con tapa para HPLC</b>	1.5mL
<b>Agitador magnético</b>	-----
<b>Espátulas</b>	-----
<b>Microespátula</b>	-----
<b>Vasos para disolución</b>	1000mL
<b>Aditivos para equipo de disolución</b>	-----

TABLA 2. Reactivos		
Reactivo	Marca	Pureza
<b>Gibenclamida Estándar</b>	Química Alkano	
<b>Fosfato dibásico de potasio</b>	J. T. Baker	99.5%
<b>Fosfato monobásico de potasio</b>	J. T. Baker	99.6%
<b>Octil sulfonato de sodio</b>	Sigma-Aldrich	95%
<b>Acetonitrilo grado HPLC</b>	Tecsiquim	99.5%
<b>Metanol grado HPLC</b>	Tecsiquim	99.8%
<b>Ácido fosfórico</b>	Merck	85%
<b>Agua desionizada filtrada en el equipo Milli-Q</b>	Theissier	-----
<b>Agua destilada</b>	Theissier	-----

TABLA 3. Instrumentos	
	Marca
<b>Cromatógrafo de líquidos de alta resolución</b>	Hitachi Primaide
<b>Potenciómetro</b>	HANNA
<b>Balanza Analítica</b>	OHAUS
<b>Balanza microanalítica</b>	Mettler Toledo
<b>Balanza granataria</b>	OHAUS

TABLA 4. Equipos	
<b>Columna</b>	C8 de 150 x 4.6 mm de diámetro, 5µm de diámetro de partícula.
<b>Disolutor</b>	Vankel
<b>Durómetro</b>	Vanderkamp
<b>Fragilizador</b>	Mayasa
<b>Desintegrador de tabletas</b>	Mayasa
<b>Sonicador</b>	Branson
<b>Bomba de vacío</b>	
<b>Equipo de filtración de agua Milli-Q</b>	Milipore
<b>Parrilla de agitación y calentamiento</b>	Thermolyne

TABLA 5. Medicamentos			
NO	LABORATORIO	PRESENTACIÓN	NO. DE LOTE
1	A	50 tabletas de 5 mg	X4150X1
2	B	50 tabletas de 5 mg	0268B16
3	C	50 tabletas de 5 mg	14J197
4	D	50 tabletas de 5 mg	710295
5	E	50 tabletas de 5 mg	15K124

## VALORACIÓN

Preparación de las muestras: De cada medicamento a evaluar, se tomaron 10 comprimidos por separado, se trituraron en un mortero hasta obtener un polvo fino.

Del polvo obtenido, se pesó lo equivalente a 20 mg de glibenclamida contenida en los comprimidos, se adicionó a un matraz volumétrico de 100mL, posteriormente se adicionaron 20 mg de estándar de glibenclamida al mismo matraz, a éste se vertió 5 mL de acetonitrilo y se sometió a baño de agua con ultrasonido durante 30 minutos, se llevó al aforo con fase móvil. Este procedimiento se realizó con cada muestra a preparar de cada medicamento a evaluar.

Se analizó de acuerdo con las condiciones descritas a continuación:

- Columna: C8 de 150 x 4.6 mm de diámetro, 5µm de diámetro de partícula.
- Detector: lámpara UV.
- Longitud de onda: 254 nm
- Fase móvil: acetonitrilo: solución amortiguadora de fosfatos pH 5.25, 0.05 M, octilsulfonato de sodio  $10^{-5}$  M. (55:45)
- Velocidad de flujo: 2 mL/min
- Tiempo de corrida: 5 min
- Volumen de inyección de las muestras: 25 µL
- Tiempo de retención: glibenclamida 2.5 min  $\pm$  0.25 min.

Se preparó y analizó una referencia en las mismas condiciones, empleando la sustancia de referencia (GB SRef).

Se realizó una curva estándar de 7 niveles, de 2, 4, 6, 8, 10, 12 y 14 µg/mL por duplicado con estándar de glibenclamida. Se pesaron 25mg del estándar, se agregaron a un matraz

volumétrico de 50mL, se vertió aproximadamente 20mL de acetonitrilo y se sometió a baño de agua con ultrasonido durante 20 minutos, se aforó con acetonitrilo, de éste se tomaron 5mL y se trasvasó a un matraz volumétrico de 50mL, se llevó al aforo con acetonitrilo. A partir de esta solución se tomaron 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7mL y se transfirieron cada volumen a un matraz volumétrico de 25mL respectivamente, se aforaron con fase móvil (ACN:Buffer 55:45)

Del área bajo la curva obtenida de los cromatogramas, se calcularon las concentraciones de la curva estándar, a partir de ésta se calculó la cantidad de glibenclamida en cada muestra de la valoración y se comparó cada medicamento genérico contra el de referencia. Se anotaron los resultados en la bitácora de trabajo.

NOTA: El método de valoración utilizado fue previamente validado en un trabajo anterior.<sup>26</sup>

## **PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD**

### DESCRIPCIÓN

Se describieron las características físicas de los comprimidos como forma, si era redonda u ovalada, bicóncavo, plana, si tiene ranura y/o logotipo, recubierta, homogeneidad de color, si presentaba fracturas e imperfecciones.

### DUREZA

Se colocó cada comprimido de forma diametral entre las dos platinas del durómetro. Se presionó el botón "TEST" para que comenzara la prueba, las platinas avanzarán automáticamente hasta presionar el comprimido y producir la ruptura. Se orientaron los

comprimidos siempre en la misma dirección con respecto a la aplicación de la fuerza. Se realizó la medición a diez comprimidos de cada medicamento a evaluar

Se registraron los valores de  $k_p$  obtenidos. Se reportaron en la bitácora de trabajo los datos de dureza como el valor máximo, mínimo, el medio más menos su desviación estándar, y se compararon los valores obtenidos contra el de referencia.

## FRIABILIDAD

Se pesaron con exactitud 20 comprimidos y se determinó su peso promedio. Se colocó en el interior del tambor la cantidad definida de unidades libres de polvo. Una vez cerrada la tapa del tambor, se giró a  $25 \pm 1$  rpm durante 4 minutos. Se realizó la prueba a cada medicamento.

La muestra pasaba la prueba si después del ciclo de rotación las unidades sólo presentaban pérdidas de masa por astillamiento o abrasión correspondientes a un peso promedio no mayor que 1.0%.

Se calculó el porcentaje de friabilidad mediante la siguiente fórmula:

$$\left( \frac{P_i - P_t}{P_i} \right) \times 100$$

Donde:

$P_i$ = peso total de las unidades antes de poner en el friabilizador.

$P_t$ = peso total de las unidades después de la prueba de friabilidad.

Se reportaron en la bitácora de trabajo los datos como porcentaje de pérdida en peso, y se comparó los datos de los medicamentos genéricos contra el de referencia.



## VARIACIÓN DE MASA

Se pesaron con exactitud 20 comprimidos individualmente. Se calculó el peso promedio y su desviación estándar. Se realizó a cada medicamento a evaluar.

Se reportó en la bitácora de trabajo el peso promedio de los comprimidos más su desviación estándar. Se compararon los valores obtenidos de los medicamentos genéricos contra el de referencia.

## TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN

De cada medicamento a evaluar, se tomaron 6 comprimidos. En cada uno de los seis tubos de la canastilla se depositó un comprimido. Se colocó en cada tubo un disco. Se utilizó como líquido de inmersión agua destilada a  $37\pm 2^\circ$  C. Se puso en operación el equipo, se observó hasta que todos los comprimidos se hayan desintegrado y se detuvo la prueba.

Se reportó en la bitácora de trabajo el tiempo en el cual los seis comprimidos se desintegraron y se compararon los tiempos obtenidos de los medicamentos genéricos con el de referencia.

## PERFIL DE DISOLUCIÓN

**Medio de disolución 1:** solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 9.5. Se pesaron 0.2054g de fosfato monobásico de potasio y 52.04g de fosfato dibásico de potasio, se pasó a reservorio con 6000 mL de agua destilada, se ajustó el pH con solución de hidróxido de sodio. Se degasificó el medio.

**Medio de disolución 2:** solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 6.5. Se pesaron 34.34g de fosfato monobásico de potasio y 8.70g de fosfato dibásico de potasio, se pasó a reservorio con 6000 mL de agua, se ajustó el pH con solución de hidróxido de sodio. Se desgasificó el medio.

**Preparación de referencia concentrada:** se preparó una solución de SRef- de glibenclamida de concentración 6 mg/mL, se disolvió en acetonitrilo y el último aforo se realizó con fase móvil.

**Fase móvil:** agua:acetonitrilo (1:1). Se agregó 2.0 mL de ácido fosfórico por litro de disolución, se filtró y desgasificó.

**Condiciones del equipo:** columna de 30 cm x 4.6 mm empacada con L1 de 10 $\mu$ m, detector de luz UV a una longitud de onda de 215 nm, velocidad de flujo de 2.0 mL/min.

**Tiempo de corrida:** 5.5 min

**Volumen de inyección de las muestras:** 50  $\mu$ L

## PROCEDIMIENTO

Se utilizó el aparato 2 para disolución de acuerdo a la FEUM 11<sup>a</sup> edición, MGA 0291.

Se colocó cada tableta en cada vaso conteniendo 900mL de medio de disolución, accionar a 75 rpm.

Se tomaron 10mL de muestra de cada vaso a cada tiempo de muestreo que fue a los 5, 10, 20, 30, 45 y 60 minutos.

Se inyectaron al cromatógrafo por separado repetidas veces, volúmenes iguales (50  $\mu$ L) de la solución de referencia y de la preparación de la muestra.

Se obtuvieron los correspondientes cromatogramas y se calculó el área bajo los picos. Se calculó el porcentaje de glibenclamida disuelto por medio de la siguiente fórmula:

$$C_m = \frac{C_{ref} ABC_{mtra}}{ABC_{ref}}$$

Donde:

$C_m$  = Cantidad por mililitro de glibenclamida en la muestra.

$C_{ref}$  = Cantidad por mililitro de glibenclamida en la preparación de la muestra de referencia.

$ABC_m$  = Área del pico obtenida en el cromatograma con la preparación de la muestra.

$ABC_{ref}$  = Área del pica obtenida en el cromatograma con la preparación de referencia.

Una vez obtenidos los datos, se reportaron los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo, graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto era menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se compararon los perfiles de disolución usando el facto de similitud  $f_2$ .

En caso que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disolvieran 85% o más en 15 minutos o menos en el medio de disolución, no era necesario emplear el factor de similitud y los productos se clasifican como de muy rápida disolución.

## 7. RESULTADOS Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se evaluó un medicamento que contiene glibenclamida en una concentración de 5mg/tableta de cinco laboratorios diferentes, de los cuales uno es el de referencia y cuatro genéricos. Cada uno se consiguió en diferentes farmacias en la Ciudad de México, en un amplio rango de precio, siendo el de referencia el de mayor precio. Las pruebas realizadas a los medicamentos genéricos fueron comparadas con las pruebas realizadas al medicamento de referencia

### PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD

Se realizaron a todas las marcas los parámetros de calidad establecidos en el presente trabajo, descritos en la FEUM 11ª edición, éstas presentaron diferencias en cada prueba realizada a cada lote de análisis. Primero se realizó la observación y descripción física de las tabletas así como del empaque primario y secundario descritas en la tabla 6. Siendo el Laboratorio A de referencia y los restantes (B, C, D y E) genéricos. Dos laboratorios, A y B muestran la misma forma de sus tabletas, ovaladas con las mismas dimensiones, las tabletas del laboratorio C y D tienen características similares, ambas son redondas y biconcavas de tamaño similar, por último las del laboratorio E, es el único que presenta tabletas redondas planas.

TABLA 6 Descripción de los comprimidos	
LABORATORIO	DESCRIPCIÓN
A	Tableta oval de 1.0 x 0.5 x 0.2 cm, plana, con ranura por la mitad en ambas caras, sin fracturas ni imperfecciones, con logotipo “BM/EU” por ambas caras, de color blanco, color homogéneo, sin recubrimiento. Caja con dos blíster con 25 tabletas en cada uno.
B	Tableta oval de 1.0 x 0.5 x 0.2 cm, plana, con ranura por la mitad en una cara, sin fracturas ni imperfecciones, con logotipo “APO5” en la otra cara, de color blanco, color homogéneo, sin recubrimiento. Caja con cinco blíster color ámbar con 10 tabletas en cada uno.
C	Tableta redonda de 0.6 x 0.3 cm, bicóncava, sin fracturas ni imperfecciones, con ranura en una sola cara, color blanco homogéneo, sin recubrimiento. Caja con frasco color blanco con 50 tabletas.
D	Tableta redonda de 0.5 x 0.3 cm, bicóncava, sin fracturas ni imperfecciones, con logotipo del laboratorio en una sola cara, color blanco homogéneo, sin recubrimiento. Caja con dos blíster con 25 tabletas cada uno.
E	Tableta redonda de 0.7 x 0.3 cm, plana, con ranura en una sola cara, sin fracturas ni imperfecciones, color blanco homogéneo, sin recubrimiento. Caja con 5 blíster con 10 tabletas cada uno

En la tabla 7 se observa la prueba de dureza realizada a los diferentes comprimidos evaluados, comparando los resultados contra el medicamento de referencia A, se observa que el laboratorio B muestra el resultado más parecido, el laboratorio E también muestra un resultado similar, esto puede ser probablemente dado por la forma, tamaño, método de fabricación y proporciones de excipientes similares de los comprimidos. De acuerdo con los resultados de los laboratorios C y D muestran valores menores con respecto al de referencia, ya que son comprimidos considerablemente más pequeños, aunque también puede deberse a un menor uso de aglutinante en su método de fabricación.

La fuerza de compresión es un factor de gran influencia en el proceso de elaboración de los comprimidos, de manera tal que a medida que a medida que la fuerza incrementa, la dureza de la tableta aumenta, esto puede causar laminación, afectando también la friabilidad, retardando el tiempo de desintegración y el perfil de disolución<sup>42</sup>.

A mayor fuerza de compresión, desplaza mayor cantidad de aire y reduce la porosidad de la tableta, dificultando la penetración del agua y el hinchamiento del comprimido, afectando así el tiempo de desintegración.

<b>TABLA 7. Pruebas de Control de Calidad para comprimidos de Glibenclamida.</b>				
<b>LABORATORIO</b>	<b>DUREZA (kp) ± DS</b>	<b>FRIABILIDAD</b>	<b>TIEMPO DE DESINTEGRACIÓN (MIN)</b>	<b>VARIACIÓN DE PESO ± DS</b>
<b>A</b>	6.71 ± 0.3348	0.0984%	00:41	0.1573 ± 0.0022
<b>B</b>	6.18 ± 0.3747	0.2047%	00:26	0.1614 ± 0.0010
<b>C</b>	3.79 ± 0.2961	0.0100%	01:33	0.0998 ± 0.0015
<b>D</b>	3.25 ± 0.2991	0.2687%	03:45	0.0707 ± 0.0015
<b>E</b>	5.23 ± 0.3233	0.1790%	00:08	0.1508 ± 0.0011

En la prueba de friabilidad, todos los laboratorios presentaron un porcentaje de pérdida menor al 1.0%, de acuerdo con lo descrito en la FEUM 11<sup>a</sup> edición, esto demuestra una buena capacidad de los comprimidos a resistir el desgaste durante su manipulación.

Para la prueba de desintegración, igualmente en la tabla 7, se observa que el laboratorio D muestra el mayor tiempo de desintegración junto con el C con relación al valor de referencia del laboratorio A, esto puede atribuirse a una mayor proporción de lubricante en la formulación provocando una impermeabilización del comprimido y retardando así la desintegración, que pudiera ser generado por una fuerza de compresión mayor. En

cuanto al laboratorio B muestra un tiempo muy similar al tiempo de referencia, el laboratorio E es el que muestra el menor tiempo de desintegración, esto puede ser causado por una menor fuerza de compresión, una mayor cantidad de desintegrante y/o una baja concentración de aglutinante en la formulación.

En la determinación de la variación de peso las marcas analizadas muestran una desviación estándar menor al 1%, mediante esta determinación se puede inferir que hubo un buen control en proceso durante la compresión.

A partir de lo obtenido de las pruebas de control de calidad, se puede inferir que los laboratorios B y E son equivalentes al laboratorio de referencia A de acuerdo a los resultados de dureza, tiempo de desintegración y variación de peso, aunque los resultados de friabilidad son diferentes entre sí, están dentro de especificación y pueden considerarse equivalentes.

## VALORACIÓN

En la tabla 8 se presentan los resultados obtenidos para la valoración de los comprimidos de los diferentes laboratorios a evaluar. Se calculó el promedio por tableta mostrando una baja concentración por tableta, esto puede ser debido a que los controles de calidad de fabricación de los comprimidos no siempre son como se esperan y por múltiples factores.

De acuerdo con la especificación de la monografía en la FEUM 11<sup>a</sup> ed, establece que las tabletas de glibenclamida contienen no menos del 90% y no más del 110% de la cantidad indicada en el marbete.<sup>9</sup> En relación con lo anterior, de acuerdo a lo reportado en la tabla 8 y 9 los productos evaluados no entran en especificación, cuatro laboratorios A, B, C y E están por debajo de la especificación y el laboratorio D está muy por encima de valor

referenciado. Sin embargo, evaluando los resultados con respecto a la referencia, laboratorio A, los laboratorios B, C y E pueden considerarse equivalentes a la referencia.

TABLA 8. Valoración de comprimidos de Glibenclamida.			
LABORATORIO	Promedio mg/tableta	DS	CV
A	2.52	0.04	1.45
B	3.88	0.14	3.48
C	4.39	0.09	2.02
D	8.06	0.56	6.94
E	3.84	0.12	3.13

Asimismo en la tabla 9 se muestran los resultados de uniformidad de dosis, este ensayo permite evaluar la constancia del proceso de manufactura en aspectos críticos como los relacionados con la homogeneidad de la mezcla del principio activo y los excipientes. Como se observa en los resultados muestran porcentajes de uniformidad bajos, excepto el laboratorio C, que tanto en la valoración presenta una concentración mayor a la reportada en el marbete, afectando así el resultado de uniformidad de dosis.<sup>30</sup>

TABLA 9. Uniformidad de Dosis					
LABORATORIO	Promedio	DS	Valor de Aceptación	Criterio	L1=15.0 Máximo Valor de aceptación permitido en porcentaje
A	50.38%	0.04	48.216	No Cumple	
B	77.67%	0.14	21.166	No Cumple	
C	161.14%	0.56	52.484	No Cumple	
D	87.70%	0.09	11.016	Cumple	
E	76.76%	0.12	22.028	No Cumple	



En la tabla 9 se reporta que de acuerdo al MGA 0299 Uniformidad de Dosis el valor de aceptación de las unidades de dosificación no es mayor que  $L1\%=15$ , este valor es el máximo valor de aceptación permitido en porcentaje, por tanto solo el laboratorio D cumple con la prueba de uniformidad de dosis, al contrario de los laboratorios A, B, C y E que no cumplen con este criterio, igualmente de acuerdo a lo mencionado en el MGA, se debe proseguir a la evaluación del segundo criterio analizando 20 unidades más, sin embargo cabe señalar que esta prueba no se realizó debido a que no se tenían las unidades suficientes para el siguiente análisis. Al no cumplir con el primer criterio se puede inferir que existe variación en los contenidos individuales.

No obstante, siendo el laboratorio A la referencia, la uniformidad de dosis de los laboratorios B, D y E son equiparables al valor de referencia, pudiendo denotar un proceso de manufactura parecido.

### Perfiles de disolución

Los estudios de perfil de disolución se llevaron a cabo con 6 tabletas de cada lote analizado en el disolutor Vankel, de acuerdo al método descrito en la FEUM 11<sup>a</sup> edición, se utilizó el aparato II a 75 rpm, 900 mL de medio de disolución a pH 9.5 a 37°C, 6 tiempos de muestreo, durante un periodo de una hora, sin embargo al ser la glibenclamida un ácido débil con un pKa de 5.3, la variación del pH conlleva a una diferencia en el porcentaje disuelto, por ello para poder observar la influencia de la variación del pH en la disolución del fármaco y proponer un medio adecuado para realizar los perfiles de disolución y apreciar las diferencias en el comportamiento de disolución de los productos en relación al innovador, es que se realizaron a dos pH en el medio de disolución, el primer pH fue a 9.5 como lo indica la monografía y después a pH 6.5.

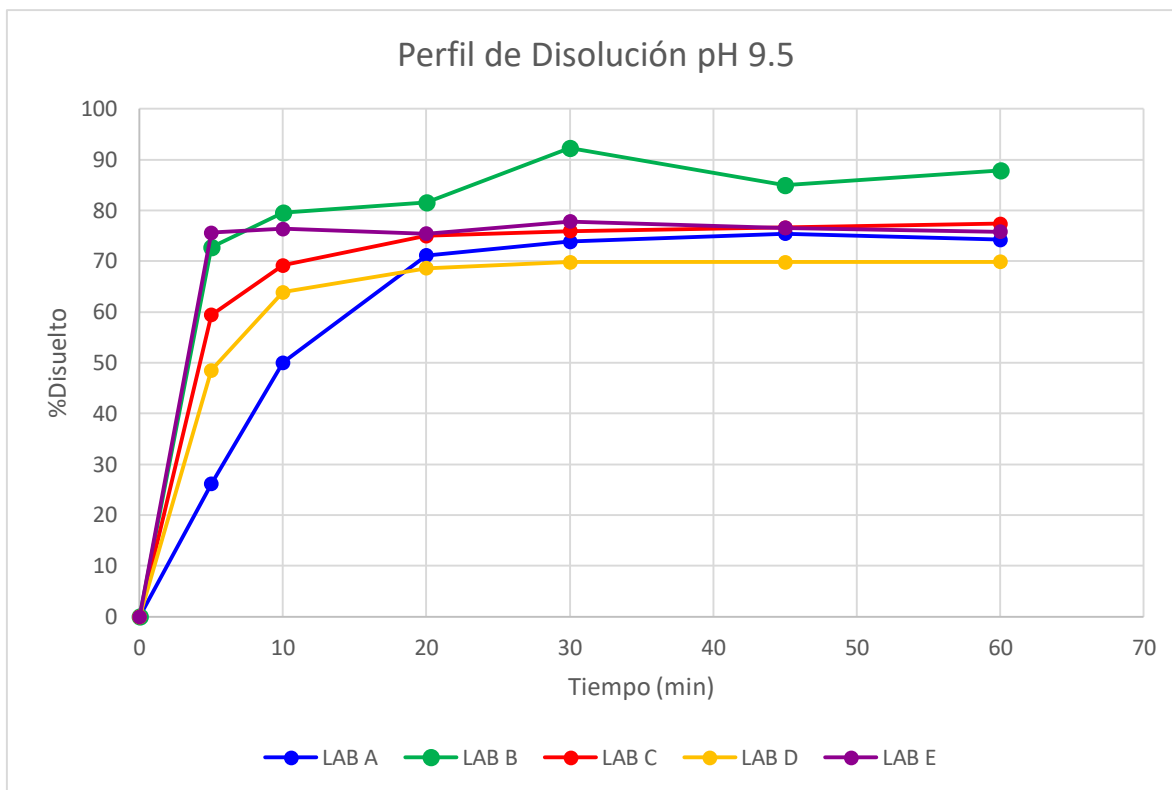
En las tablas 10 y 11 se muestran los resultados del % Disuelto promedio, CV y los valores máximos y mínimos del perfil de disolución a pH 9.5 para los 5 productos evaluados, así como la representación gráfica de la comparación de los perfiles en la gráfica 1.

**TABLA 10. Perfil de Disolución pH 9.5 Glibenclamida**

L A B	A		B		C		D		E	
	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV
5	26.13	4.59	72.80	12.19	59.40	3.95	48.51	9.33	75.62	3.82
10	50.02	20.53	79.60	2.60	69.20	4.71	63.88	2.42	76.37	3.78
20	71.12	21.83	81.55	1.40	74.98	3.62	68.64	5.70	75.43	2.40
30	73.83	9.92	92.24	19.14	75.92	2.48	69.84	6.88	77.79	4.74
45	75.42	5.01	84.98	4.99	76.62	4.34	69.82	6.53	76.59	3.72
60	74.20	3.63	87.82	13.75	77.38	3.22	69.87	3.43	75.78	2.92

**TABLA 11. Valores Máximo y Mínimo de los perfiles de disolución pH 9.5 Glibenclamida**

LAB	A		B		C		D		E	
	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
5	27.97	24.62	80.52	55.66	63.50	56.46	55.38	42.23	81.03	73.24
10	69.98	40.76	82.27	77.13	75.02	65.00	65.82	62.22	72.03	79.44
20	99.35	59.56	83.02	80.17	78.39	70.65	74.20	63.53	78.61	73.38
30	88.62	68.82	127.68	81.14	77.67	73.45	78.51	65.08	82.69	72.33
45	79.62	70.64	90.31	79.85	80.09	71.14	72.78	63.13	80.78	72.96
60	77.42	70.80	110.08	79.88	82.01	74.43	73.20	67.26	79.13	72.25



**Gráfica 1. Comparación de los perfiles de disolución pH 9.5 Glibenclamida**

Como se puede observar en la tabla 10, los resultados del perfil del laboratorio A, medicamento de referencia, comienza al minuto 5 con un 26%, a los 10 minutos 69% disuelto hasta alcanzar 74% disuelto a los 60 minutos. Los perfiles de los laboratorios C y D tienen una disolución estrechamente similar, al minuto 10 de prueba, se encuentran más del 60% disuelto y alcanzan más el 70% a los 60 minutos, de acuerdo a la curva observada en la gráfica 1 y a los valores obtenidos, se puede decir que son equivalentes al de referencia. En cuanto a los productos B y E mostraron los perfiles de disolución más altos, desde el minuto 5 de prueba se encuentra más del 70% disuelto hasta alcanzar casi el 80%, con lo cual no es posible distinguir la fase de meseta ascendente y de inflexión, también mediante su curva observada en la gráfica 1, se puede inferir que estos no son

equivalentes al de referencia, para poder corroborar estas afirmaciones se realizaron demás cálculos matemáticos.

De acuerdo a lo especificado en la FEUM 11ª ed, para la disolución de glibenclamida, debe tener una  $Q=70\%$ , donde Q es la cantidad de ingrediente activo disuelto expresado en porcentaje<sup>9</sup>. Con base en lo anterior, en el criterio de aceptación para muestras unitarias, y de acuerdo a las unidades analizadas, especifica que cada unidad no es menor que  $Q+5\%$ , observando la tabla 10 del perfil de disolución pH 9.5, se muestra que al minuto 20 los laboratorios A, B y E cumplen con el criterio de aceptación, el laboratorio C cumple este criterio al minuto 30 del perfil, a excepción del laboratorio D, éste no cumple con los criterios ya que no logra alcanzar la  $Q=70\%$  que especifica la monografía.

Siendo así que los laboratorios B, C y E pudieran ser equiparables al laboratorio A de referencia. Reafirmando así que el laboratorio C es equivalente a la referencia.

**TABLA 12. Comparación de los perfiles de disolución pH 9.5 de Glibenclamida mediante el método del Modelo Independiente F1 y F2**

REFERENCIA	GENÉRICO	F1	F2
A	B	34.60	8.90
A	C	16.93	18.88
A	D	14.20	26.23
A	E	23.43	10.76

Tomando en cuenta que la NOM-177-SSA1-2013 indica, que para realizar el cálculo del factor de similitud, el %CV del primer tiempo de muestreo debe ser menor al 20% y menor que el 10% para los tiempos subsecuentes, sin embargo estos requisitos no se cumplen

para el perfil del laboratorio A y B, ambos tienen un %CV mayor al 10% en dos tiempos de muestreo, no obstante se realizó el cálculo para comparar los perfiles de disolución.

La tabla 12 muestra los valores de  $f_2$  para cada perfil, para que un perfil pueda decirse que es similar con relación al de referencia, el valor de  $f_2$  debe ser mayor o igual a 50. De acuerdo a este valor y a los resultados obtenidos se observa que ninguno entra dentro del rango, denotando así que ninguno es equivalente al de referencia. Aunque no lo marca la Norma 177, se decidió calcular el factor de diferencia para complementar los valores de  $f_2$  y así poder tener mayor información y un mejor análisis de la comparación de estos perfiles.

La Guía de la FDA menciona que asimismo se debe calcular el factor de diferencia  $f_1$ , de carácter informativo y comparativo se realizó su cálculo, el cual indica que el perfil del laboratorio C puede ser equivalente al perfil del A, ya que para que un perfil se considere similar, el valor de  $f_1$  debe encontrarse entre 0 y 15 y el valor de  $f_1$  para el perfil del laboratorio C es de 14.20.

Con el propósito de ampliar el conocimiento acerca del comportamiento de liberación de la glibenclamida, se decidió realizar diferentes métodos para su comparación. Para evaluar la cinética de liberación de la glibenclamida fue mediante la aplicación de tres modelos matemáticos, orden cero, primer orden y Higuchi.

**TABLA 13. Coeficientes de determinación de los modelos dependientes propuestos para los perfiles de disolución pH 9.5 de Glibenclamida.**

LABORATORIO	MODELO		
	ORDEN CERO (r <sup>2</sup> )	ORDEN UNO (r <sup>2</sup> )	HIGUCHI (r <sup>2</sup> )
A	<b>0.5858</b>	<b>0.6445</b>	<b>0.7305</b>
B	<b>0.5131</b>	<b>0.3903</b>	<b>0.6262</b>
C	<b>0.6136</b>	<b>0.6683</b>	<b>0.7498</b>
D	<b>0.4787</b>	<b>0.5170</b>	<b>0.6188</b>
E	<b>0.0190</b>	<b>0.0183</b>	<b>0.0471</b>

En la tabla 13 se muestran los datos ajustados a los diferentes modelos de disolución, se encontró que los coeficientes de determinación para todos los productos evaluados se ajustan a la cinética de Higuchi, este modelo describe la liberación del fármaco mediante un proceso de difusión, este modelo parte de que la liberación a la fase líquida del fármaco retenido en un sólido, viene condicionada por la difusión debida al gradiente de concentración, la cantidad de fármaco liberada desde el comprimido es proporcional a la raíz cuadrada del tiempo y la velocidad de liberación disminuye gradualmente, también menciona que la liberación del fármaco está gobernada por sus propiedades físicas, particularmente por la solubilidad en el agua y su peso molecular.<sup>31,32</sup>

Como se mencionó en párrafos anteriores, para poder observar la influencia de la variación del pH en la disolución de la glibenclamida, se propuso realizar los perfiles a un pH diferente al establecido en la monografía, se realizó a un pH de 6.5.

**TABLA 14 Perfil de Disolución pH 6.5 Glibenclamida**

LAB	A		B		C		D		E	
t	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV	% Disuelto	CV
5	4.14	5.45	9.48	6.06	5.93	21.14	5.68	14.02	5.18	5.09
10	6.71	3.38	16.11	5.44	8.66	3.19	10.82	6.22	9.40	11.21
20	10.43	4.17	23.08	5.15	14.34	2.78	15.93	5.87	13.09	2.55
30	13.23	6.81	25.55	5.44	18.51	1.76	20.57	3.10	15.44	1.79
45	15.58	3.36	29.64	3.47	22.96	1.66	26.71	18.43	17.52	2.20
60	17.98	5.50	32.14	2.65	26.08	1.66	27.44	2.78	18.77	1.49

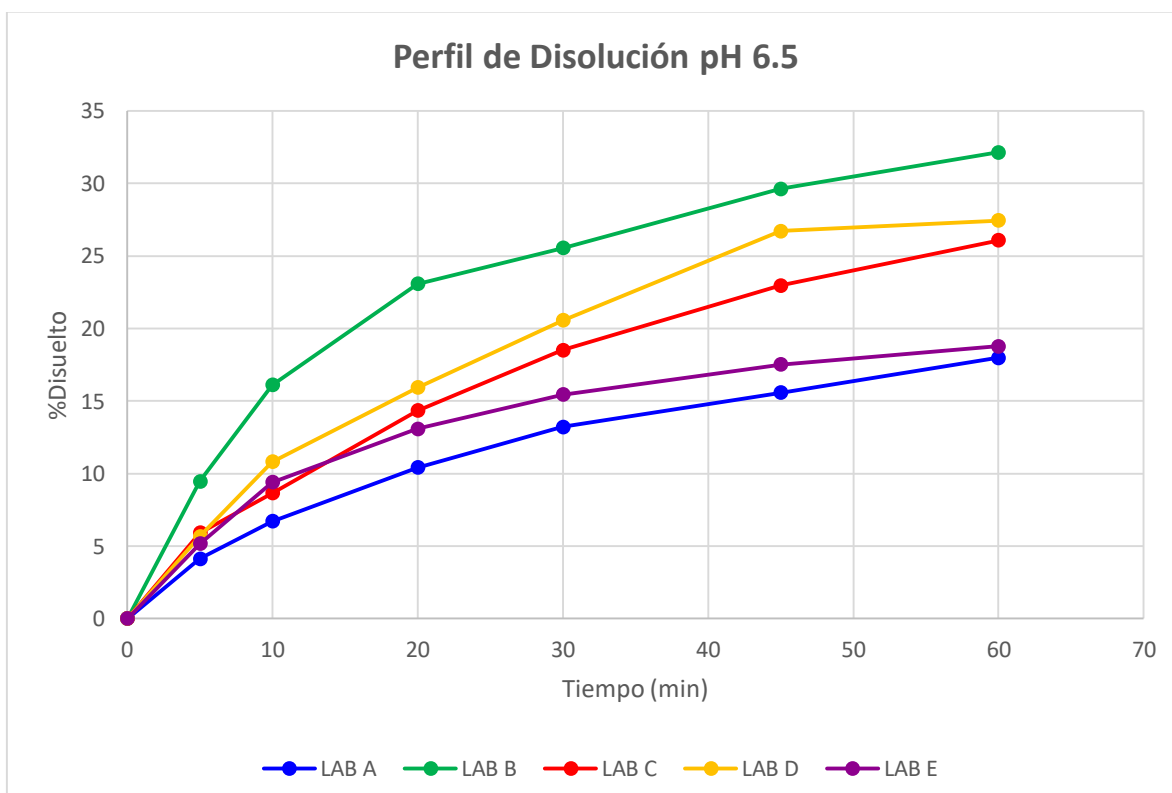
**TABLA 15. Valores Máximo y Mínimo de los perfiles de disolución pH 6.5 Glibenclamida**

LAB	A		B		C		D		E	
t	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min	Max	Min
5	4.43	3.78	10.50	8.82	7.91	4.21	6.46	4.68	5.42	4.94
10	6.98	6.44	17.13	15.08	9.01	8.40	11.73	10.07	10.75	8.46
20	10.57	9.82	24.70	21.49	14.70	13.66	17.33	14.47	13.58	12.64
30	14.78	12.28	27.47	23.36	18.95	18.08	21.31	19.48	15.74	15.03
45	16.26	14.84	31.52	28.46	23.50	22.47	36.70	23.74	18.11	17.12
60	19.69	16.90	33.13	30.73	26.71	25.56	28.13	26.17	19.25	18.52

La glibenclamida al ser un ácido débil su disolución depende en gran medida del pH, es por ello que se observa una velocidad de disolución más rápida en el pH de 9.5 a diferencia del pH 6.5, una de las propiedades de éste fármaco es que su absorción se lleva a cabo en el intestino, siendo una zona con un pH básico, por esta cualidad, no se

pudo observar en el primer perfil el comportamiento de la disolución, mostrando una rápida disolución.

Se propone el pH 6.5 ya que simula condiciones fisiológicas a la cual está expuesto el medicamento dentro del organismo, en este la disolución es más lenta sin embargo podría caracterizarse de una mejor manera su perfil y poder observar la curva ascendente e inflexión, para ello se necesitaría extender el tiempo de prueba.



**Gráfica 2. Comparación de los perfiles de disolución a pH 6.5**

En la gráfica 2 se realizó la comparación de los perfiles de disolución a pH 6.5, en ésta se aprecia que ninguna de las marcas evaluadas llegó al 100% disuelto al minuto 60 de prueba, esto debido en gran medida al pH ácido del medio, en estos perfiles se pudo realizar la comparación por medio del factor de similitud ya que de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013, el CV del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer



tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan usando este factor, ya que se cumplen estos requisitos se realizó este cálculo.

De acuerdo a lo especificado en la FEUM 11<sup>a</sup> ed, para la disolución de glibenclamida, debe tener una Q=70%, en el criterio de aceptación para muestras unitarias, y de acuerdo a las unidades analizadas, especifica que cada unidad no es menor que Q+5%<sup>9</sup>, observando la tabla 14 del perfil de disolución pH 6.5, se muestra que ninguno de los laboratorios analizados cumple con el criterio ya que no logran alcanzar la Q=70% que especifica la monografía, esto debido al pH que impide una mayor disolución.

**TABLA 16. Comparación de los perfiles de disolución pH 6.5 mediante el método del Modelo Independiente F1 y F2**

REFERENCIA	GENÉRICO	F1	F2
A	B	99.79	25.39
A	C	41.74	42.55
A	D	57.41	35.81
A	E	16.64	45.61

Como se mencionó previamente, si el valor de f2 se encuentra entre 50 y 100, significa que los perfiles son similares. Al observar los valores obtenidos mostrados en la tabla 16, en la comparación de los perfiles de los medicamentos genéricos contra el de referencia, se encontró que ningún medicamento es equivalente al de referencia. Así mismo, se calculó el factor de diferencia f1, observando el resultado del perfil del laboratorio E, tiene un valor de 16.64, aunque sale por poco del rango, pudiera indicar que no son diferentes

los perfiles, sin embargo no entra dentro del límite de 0 a 15, confirmando que son diferentes.

<b>TABLA 17. Coeficientes de determinación de los modelos propuestos para los perfiles de disolución pH 6.5 de Glibenclamida.</b>			
<b>LABORATORIO</b>	<b>MODELO</b>		
	<b>ORDEN CERO (<math>r^2</math>)</b>	<b>ORDEN UNO (<math>r^2</math>)</b>	<b>HIGUCHI (<math>r^2</math>)</b>
<b>A</b>	<b>0.9501</b>	<b>0.9591</b>	<b>0.9947</b>
<b>B</b>	<b>0.8799</b>	<b>0.9052</b>	<b>0.9596</b>
<b>C</b>	<b>0.9642</b>	<b>0.9751</b>	<b>0.9968</b>
<b>D</b>	<b>0.9246</b>	<b>0.9379</b>	<b>0.9797</b>
<b>E</b>	<b>0.8720</b>	<b>0.8858</b>	<b>0.9562</b>

En la tabla 17 se muestran los datos ajustados a los diferentes modelos de disolución, se encontró que los coeficientes de determinación para todos los productos evaluados también se ajustan a la cinética de Higuchi, como en los perfiles a pH 9.5.

Dentro de los factores que influyen el proceso de disolución y por los cuales se pudo observar el comportamiento reportado, puede ser por el tamaño de partícula, las características de la partícula como la forma y densidad, estas características afectan el área superficial efectiva al alterar la velocidad en la que el solvente entra en contacto con el sólido. Otros factores importantes son los relacionados al método de fabricación, cantidad y tipo de excipientes, desintegrantes, surfactantes, tamaño y distribución del granulado.<sup>33</sup>

La comparación de los perfiles de disolución bajo condiciones específicas es importante, ya que permite cotejar diferentes formulaciones, estimar la similitud entre productos y establecer especificaciones finales para la forma farmacéutica.

## 8. CONCLUSIONES

Se observaron notables diferencias entre las marcas, éstas evidencian diferencias en la composición de excipientes y la tecnología farmacéutica empleada en las distintas formulaciones estudiadas.

De acuerdo a los resultados obtenidos en los perfiles de disolución entre el medicamento de prueba comprimidos de glibenclamida de 5 mg del laboratorio A y los medicamentos de prueba comprimidos de glibenclamida de 5 mg B, C, D y E, se encontró que solamente el perfil del laboratorio D puede considerarse equivalente al de referencia, evaluados a un pH de 9.5, por el valor obtenido de f1 de 14.20.

Sin embargo en relación a las demás pruebas realizadas, los laboratorios B y E también pueden considerarse equivalentes al laboratorio de referencia.

## 9. REFERENCIAS

1. Gracia S, Hernández M, Nájera B. Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para control de diabetes. *Ciencia UANL*. 2004 abr-jun;7(2):184-189.
2. Forbes. Diabetes en México cuesta 3872 mdd. *Forbes México* [Revista en línea]. Abril 2016 [acceso 17 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.forbes.com.mx/diabetes-mexico-cuesta-3872-mdd/>
3. Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, et al. Velázquez *Farmacología básica y clínica*. 18ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2008.
4. Secretaría de Salud. Reglamento de Insumos para la Salud. *Diario Oficial de la Federación*, (14 de marzo de 2014).
5. Rojas J, Tera S, Molina J. Nomenclatura de fármaco, patentes y medicamentos genéricos en México. *El residente*. 2010 oct;5(3):120-123.
6. 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. NOM-177-SSA1-2013, (20 de septiembre de 2013).
7. Pla J, Hidalgo M. *Biofarmacia*. 2ª ed. México D.F.: El Manual Moderno; 1983.
8. Rudnick E, Schwartz J. Formas farmacéuticas orales sólidas. En: Gennaro A, director. *Remington Farmacia*. Argentina: Médica Panamericana; 2003. p. 996-1035.

9. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 11ª ed. México: Secretaría de Salud; 2014.
10. Abdou H, Hanna S, Muhammad N. Disolución. En: Gennaro A, director. Remington Farmacia. Argentina: Médica Panamericana; 2003. p. 764-78.
11. Aulton M. Farmacia la ciencia del diseño de las formas farmacéuticas. 2ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
12. Allen L, Ansel H. Ansel's Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 10ª ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health; 2014.
13. US Food and Drug Administration. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms [Internet] CDER/FDA; 1997. [acceso 10 de agosto de 2016]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200707.htm>
14. Gennaro A. Remington Farmacia. 2 vols. 20ª ed. Argentina: Médica Panamericana; 2003.
15. Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman y Gilman Las bases farmacológicas de la terapéutica. 12ª ed. México: McGraw Hill; 2011.
16. Royal Society of Chemistry. [homepage on the Internet]. Cambridge: Royal Society of Chemistry; c2015 [citado 11 febrero 2016]. Disponible en: <http://www.chemspider.com/Chemical-Structure.3368.html?rid=250ce237-eef7-49ab-a307-9c3aff03c143>
17. The Merck Index an Encyclopedia of chemicals, drugs and biologicals. 15ª ed. Cambridge: RSCPublishing; 2013.
18. American Society of Health-System Pharmacists. AHFS Drug Information. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2012.

19. Milne G. Drugs: Synonyms and Properties. 2ª ed. Aldershot: Ashgate; 2002.
20. Rodríguez R. Vademécum académico de medicamentos. 6ª ed. México: McGraw Hill; 2013.
21. Glibenclamida [homepage on the Internet]. México D.F.: Facultad de Medicina. [citado 9 de febrero de 2016]. Disponible en: [http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi\\_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm](http://www.facmed.unam.mx/bmnd/gi_2k8/prods/PRODS/Glibenclamida.htm)
22. Lobenberg R, Kramer J, Shah V, Amidon G, Dressman J. Dissolution testing as a pronostic tool for oral drug absorption: dissolution behavior of glibenclamide. *Pharmaceutical Research*. 2000;17(4):439-444.
23. Dos Santos E, Pires R, Lara M, Saraiva A, Fregonezi M. Dissolution test for glibenclamide tablets. *Quim nova*. 2007;30(5):1218-1221.
24. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2015, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos. NOM-059-SSA1-2015, (5 de febrero de 2016).
25. Uribe G, Fausto L. Patentes vs genéricos, el debate de los medicamentos. *El sol de Nayarit*. Lunes 30 de mayo de 2016.
26. Bárcenas J. Propuesta de un método alternativo para la cuantificación de glibenclamida en estudios de perfil de disolución por clar [Tesis]. México D.F.: UNAM; 2013.
27. Ruiz M, Rubini A, Mandel J, Volonté M. Equivalencia farmacéutica de comprimidos conteniendo naproxeno 500 mg. *Lat Am J Pham*. 2007 feb-abr;26(4):530-535.
28. Bredan M, Varillas M, González N, Pizzorno M. Evaluación de la equivalencia farmacéutica de comprimidos de ciprofloxacino del mercado argentino. *Lat Am J Pham*. 2009 abr-jul;28(5):768-774.
29. Martínez M, Camacho I, Gracia Y, Gracia S. Evaluación in-vitro de doce marcas comerciales de comprimidos de ciprofloxacino que se comercializan en el mercado mexicano. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*. 2010 oct-dic;41(4):43-49.

30. Operto M, Castellano P, Kaufman T. Evaluación y análisis de parámetros de calidad de comprimidos de paracetamol. *Lat Am J Pham.* 2008 Mayo 27(4): 603-607.
31. Ley de Higuchi [homepage on the Internet]. Ciudad de México: Real Academia de Ingeniería. [citado 24 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://diccionario.raing.es/es/lema/ley-de-higuchi>
32. Cuerda M, Marín M, Valenzuela C. Un modelo cinético de desorción para describir los procesos de liberación "in-vitro". Universidad de Granada.
33. Ghayas S, Ali M, Anjum F, Tasawer M. Factors influencing the dissolution testing of drugs. *Pak. J. Health Reseach.* 2013 Enero 1(1): 01-11.
34. Jung H, Jáuregui G, Rubio K, Mayet L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 2012 agosto 43(3): 67-71.
35. Mayet L, Jung H, Mendoza O, Rodríguez J. Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 2008 oct-dic 39(49): 4-8.
36. Santana Y. Diseño de las condiciones experimentales para la construcción de perfiles de disolución de glibenclamida liberada a partir de monolitos elaborados por la técnica sol-gel [Tesis]. Ciudad de México: UNAM; 2016.
37. Jiménez F. Evaluación de productos en el mercado conteniendo como principio activo glibenclamida 5 mg mediante perfiles de disolución [Tesis]. Ciudad de México: UNAM; 2016.
38. Luis A, Ospina F, Germán E, Melo M, et al. Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. *Rev. De salud pública.* 2012 Mayo 14(4): 695-709.



39. Massik E, Darwish I, Hassan E, El-Khordagui L. Development of a dissolution medium for glibenclamide. *International Journal of Pharmaceutics*. 1996 April 140: 69-79.
40. Wei H, Lobenberg R. Biorelevant dissolution media as a predictive tool for glyburide a class II drug. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006 1459: 1-8.
41. Lobenberg R, Kramer J, Shah V, Amidon G, Dressman J. Dissolution testing as a prognostic tool for oral drug absorption: Dissolution behavior of Glibenclamide. *Pharmaceutical Research*. 2000 January 17(4): 439-444.
42. Camilo J, Garzon P. Efecto de la fuerza de compression sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemide. *Rev. Colomb. Cienc. Quim. Farm.* 2017 Agosto 46(2) 235-255.