



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**Monitoreo de productos en el mercado que contienen meloxicam  
en forma de tabletas de 15 mg mediante perfiles de disolución  
cuantificando por cromatografía de líquidos de alta resolución**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

**QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA**

**AMAYRANI MAYEN MORENO**

**DIRECTOR DE TESIS**

**M. EN C. JUAN MANUEL RODRÍGUEZ**



**Ciudad Universitaria, Cd. Mx., 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.

**JURADO ASIGNADO:**

**PRESIDENTE:** Ricardo Rodríguez Sáenz  
**VOCAL:** Juan Manuel Rodríguez  
**SECRETARIO:** Luis Jesús García Aguirre  
**1er. SUPLENTE:** José Mojica Reyes  
**2° SUPLENTE:** Juan Luis Gutiérrez Velázquez

**SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:**

**LABORATORIO DE BIOFARMACIA 112 EN EL CONJUNTO E, FACULTAD DE QUÍMICA,  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.**

**ASESOR DEL TEMA:**

M. en C. Juan Manuel Rodríguez

---

**SUSTENTANTE (S):**

Amayani Mayen Moreno

---

## ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL .....	I
ÍNDICE DE TABLAS .....	III
ÍNDICE DE FIGURAS .....	V
SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS.....	VI
1. INTRODUCCIÓN PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.....	1
2. GENERALIDADES .....	3
2.1 El proceso LADME.....	3
2.2 Disolución de medicamentos. ....	3
2.3 Sistema de clasificación biofarmacéutica.....	4
2.4 Factores que afectan la disolución de medicamentos.....	4
2.5 Prueba de disolución de medicamentos.....	4
2.6 Perfiles de disolución de medicamentos. ....	8
2.7 Meloxicam .....	10
2.8 Propiedades físicas y químicas del meloxicam. ....	11
2.9 Cromatografía de líquidos de alta resolución. ....	12
2.10 Métodos de cuantificación de meloxicam por CLAR. ....	13
2.11 Validación de métodos analíticos. ....	15
2.12 Medicamentos.....	16
2.13 Medicamentos de referencia. ....	17
2.14 Medicamentos genéricos. ....	18
2.15 Calidad de los medicamentos. ....	18
2.16 Falla terapéutica.....	19

2.17 Factores en el proceso de manufactura relacionados con el fallo terapéutico. ....	19
3 METODOLOGÍA .....	20
3.1 Materiales y recursos. ....	20
3.2 Preparación de soluciones. ....	21
3.3 Selección y adecuación del método de cuantificación de meloxicam por CLAR. ....	22
3.4 Condiciones para la cuantificación de meloxicam por HPLC. ....	23
3.5 Validación del método analítico.....	24
Se describe la validación para el método analítico de cuantificación de meloxicam, el cual se seleccionó y adecuó a las condiciones del laboratorio, tal y como se describe en la sección 3.3 de este trabajo. Las condiciones del método analítico se describen en la tabla 2 de este escrito. ....	
3.5.1 Metodología para la validación del sistema. ....	24
3.5.2 Metodología para la validación del método. ....	25
3.6 Metodología para perfiles de disolución de tabletas de meloxicam. ....	27
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	28
4.1 Selección y adecuación del método de cuantificación de meloxicam por CLAR. ....	28
4.2 Validación del método.....	36
4.3 Perfiles de disolución .....	41
5 CONCLUSIONES .....	51
6 REFERENCIAS.....	52
Anexo 1. Selección y adecuación del método de cuantificación por CLAR.....	55
ANEXO 2. Resultados de la validación. ....	58
ANEXO 3. Resultados de perfiles de disolución.....	64

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Condiciones cromatográficas para cuantificación de meloxicam por CLAR encontradas en la literatura.....	14
Tabla 2. Condiciones cromatográficas para la cuantificación de meloxicam por HPLC.....	23
Tabla 3. Preparación de la curva de calibración.....	24
Tabla 4. Condiciones de trabajo para los perfiles de disolución.....	27
Tabla 5. Lotes evaluados. REF corresponde al innovador, la clave se compone de la marca y los dos últimos números del lote.....	27
Tabla 6. Promedios de simetrías de los cromatogramas obtenidos probando las dos fases móviles y dos flujos, la n de inyecciones de una misma muestra es de 3. ....	29
Tabla 7. Promedios de tiempo de retención y número de platos teóricos obtenidos a partir de una n de seis inyecciones, también se muestra la presión del equipo durante las diferentes condiciones de flujo. ....	29
Tabla 8. Linealidad del sistema. ....	31
Tabla 9. Factor de respuesta para la precisión del sistema de meloxicam con n= 10. ....	32
Tabla 10. Influencia del filtro, se muestran las áreas obtenidas de una solución de meloxicam de 4 µg/mL en condiciones de muestra sin filtrar (SF) y muestra filtrada (CF). ....	33
Tabla 11. Estabilidad, se muestran las áreas obtenidas en el estudio de estabilidad del estándar de meloxicam.....	34
Tabla 12. Criterios de aceptación para la validación del sistema. ....	35
Tabla 13. Error relativo a la regresión, coeficientes de correlación y coeficientes de determinación de lotes de tres marcas de meloxicam, tabletas de 15 mg. ....	37
Tabla 14. Promedio de porcentajes recuperados y coeficientes de variación con respecto a la concentración nominal para las tres marcas de meloxicam 15 mg..	38

Tabla 15. Medias y %CV globales obtenidos con dos días de trabajo para las marcas de meloxicam de 15 mg.....	38
Tabla 16. Porcentajes mínimos y máximos disueltos de meloxicam, así como el promedio y %CV a cada tiempo de muestreo para una n = 12 tabletas de medicamento de referencia REF24.....	41
Tabla 17. Porcentajes mínimos y máximos disueltos de meloxicam, así como el promedio y %CV a cada tiempo de muestreo para una n = 12 tabletas, los lotes corresponden al genérico Promotion.....	42
Tabla 18. Porcentajes mínimos y máximos disueltos de meloxicam, así como el promedio y %CV a cada tiempo de muestreo para una n = 12 tabletas, los lotes corresponden al genérico Flexiver. ....	43
Tabla 19. Factor de similitud $f_2$ calculados con el software <i>DDsolver</i> al comparar los diferentes lotes de meloxicam. ....	45
Tabla 20. Comparación por análisis de varianza simple de los porcentajes disueltos de cada marca de meloxicam, se muestran valores de $p$ al 95% de confianza, ES = diferencia estadísticamente significativa; la n = a 12, muestreo a los 5 y a los 10 min.....	47
Tabla 21. Comparación por análisis de varianza simple de los porcentajes disueltos de cada marca de meloxicam, se muestran valores de $p$ al 95% de confianza, ES = diferencia estadísticamente significativa; la n = a 12, muestreo a los 20 y 30 min. ....	48
Tabla 22. Comparación por análisis de varianza simple de los porcentajes disueltos de cada marca de meloxicam, se muestran valores de $p$ al 95% de confianza, ES = diferencia estadísticamente significativa; la n = a 12, muestreo a los 45 min.....	49

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Aparato I (canasta) para disolución.....	6
Figura 2. Aparato II (paletas) para disolución.....	7
Figura 3. Curva típica de un perfil de disolución con tres puntos en la fase ascendente y dos en la meseta.....	9
Figura 4. Estructura química de la molécula de meloxicam .....	11
Figura 5. Esquema básico de un cromatógrafo de líquidos de alta resolución .....	12
Figura 6. Picos cromatográficos correspondientes a una muestra con dos componentes.....	13
Figura 7. Espectro de meloxicam obtenido con un barrido de 200 a 400 nm.....	28
Figura 8. Cromatograma obtenido con una muestra de estándar de meloxicam, con concentración de 16.65 µg/mL con flujo de 0.5 mL/min. ....	30
Figura 9. Curva 1 de calibración con el estándar del meloxicam. ....	31
Figura 10. Curva 2 de calibración con el estándar del meloxicam. ....	32
Figura 11. Curva de calibración del producto de referencia de meloxicam M75. .	36
Figura 12. Curva de calibración del medicamento genérico P47 de meloxicam. ..	37
Figura 13. Curva de calibración del producto genérico de meloxicam F01. ....	37
Figura 14. Pico cromatográfico del estándar de meloxicam.....	39
Figura 15. Espectro de estándar de meloxicam. ....	39
Figura 16. Pico cromatográfico del medicamento de referencia M75.....	39
Figura 17. Espectro del medicamento de referencia M75.....	39
Figura 18. Pico cromatográfico del medicamento del genérico P47.....	40
Figura 19. Espectro del producto genérico P47. ....	40
Figura 20. Pico cromatográfico del producto genérico F01. ....	40
Figura 21. Espectro del producto genérico F01.....	40
Figura 22. Perfiles de disolución del medicamento de referencia M24 y de los lotes P47, P29 y P24. ....	44
Figura 23. Perfiles de disolución del medicamento de referencia M24 y de los lotes F01, F27 y F00.....	44



## SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

<b>%</b>	Porcentaje
<b>% CV</b>	Porcentaje de coeficiente de variación.
<b>≥</b>	Mayor o igual que
<b>≤</b>	Menor o igual que
<b>±</b>	Más o menos que
<b>σ</b>	Desviación estándar
<b>°C</b>	Grado Celsius
<b>#</b>	Número
<b>ANOVA</b>	Análisis de varianza
<b>b</b>	Ordenada al origen
<b>bar</b>	Presión en bares
<b>CLAR</b>	Cromatografía de líquidos de alta resolución.
<b>cm</b>	Centímetro
<b>CR</b>	Con refrigeración
<b>COX</b>	Ciclooxigenasa
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>ERR</b>	Error relativo a la regresión
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
<b>FR</b>	Factor respuesta
<b>f2</b>	Factor de similitud
<b>g</b>	Gramo
<b>h</b>	Hora
<b>HPLC</b>	High performance liquid chromatography
<b>µg</b>	Microgramo
<b>µg/mL</b>	Microgramos por mililitro
<b>m</b>	Pendiente

<b>M</b>	Concentración molar
<b>min</b>	Minutos
<b>mg</b>	Miligramos
<b>mg/mL</b>	Miligramos por mililitro
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mL/min</b>	Mililitro por minuto
<b>mm</b>	Milímetro
<b>nm</b>	Nanómetro
<b>mUA</b>	Miliunidades de absorbancia
<b>n</b>	Número de muestras
<b>NOM</b>	Norma Oficial Mexicana
<b>pH</b>	Menos logaritmo de la concentración de hidrógeno
<b>pKa</b>	Logaritmo negativo de la constante de disociación de acidez.
<b>r</b>	Coeficiente de correlación
<b>R<sup>2</sup></b>	Coeficiente de determinación
<b>rpm</b>	Revoluciones por minuto
<b>SR</b>	Sin refrigeración
<b>USP</b>	United States Pharmacopeia
<b>UV</b>	Ultra visible
<b>vs.</b>	Contra

## 1. INTRODUCCIÓN PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

La industria farmacéutica en México se ha desarrollado de tal modo que se considera a este sector como un importante productor de medicinas de alta tecnología (1). De acuerdo con la ley general de salud se reconocen dos tipos de medicamentos, los de referencia y productos genéricos, estos últimos representan una alternativa viable para la población puesto que son más económicos.

Entre los medicamentos más consumidos están los analgésicos, de los cuales existen varios grupos, uno de los más importantes son el de los antiinflamatorios no esteroideos, conocidos como AINES, éstos son los más utilizados puesto que ofrecen alivio sintomático del dolor y la inflamación (2).

Un AINE comúnmente utilizado para el tratamiento de la osteoartritis es el meloxicam (3). La patente de este fármaco venció hace algunos años y actualmente existen varios productos en el mercado que contienen este principio activo, estos incluyen cápsulas, soluciones inyectables, suspensiones y tabletas.

Para el caso de las tabletas de meloxicam de 15 mg, los precios de los productos en el mercado varían mucho, el producto de referencia llega a tener un precio hasta quince veces mayor que algunas marcas de genéricos; aunque hasta el momento no se han encontrado reportes de falla terapéutica ligada al medicamento, es importante realizar un monitoreo que permita comparar entre diferentes marcas y observar si hay diferencias entre ellas, ya que un inadecuado proceso de manufactura puede estar relacionado con el fallo terapéutico (4). Por esta razón es importante realizar pruebas que tengan la sensibilidad de identificar variaciones en el proceso de manufactura de los medicamentos, tal es el caso de los perfiles de disolución, que hacen un seguimiento de la liberación del principio activo a través del tiempo.

Anteriormente, en el laboratorio de Biofarmacia, se realizó la tesis *“Estudios de disolución para la intercambiabilidad de medicamentos: meloxicam tabletas de 7.5 mg”* (5); en esta tesis se realizaron perfiles de disolución con condiciones reportadas en la literatura en el momentos de los experimentos, puesto que aún

no se encontraba la monografía de meloxicam en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, ésta apareció en la undécima edición del compendio farmacopéico.

La velocidad de agitación del disolutor en la tesis realizada fue de 50 rpm, mientras que en la farmacopea se pide trabajar a 75 rpm; las condiciones para los perfiles de disolución, es decir, medio de disolución, aparato disolutor, velocidad de agitación, volumen de medio, en incluso el método de cuantificación, se toman de la prueba de disolución descrita en la monografía del medicamento indexada en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM).

La cuantificación del fármaco, en la tesis citada se hizo por espectrofotometría UV, la propuesta de este trabajo consiste en realizar la cuantificación del fármaco utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución, ya que es un método de cuantificación que puede ser automatizado, otra variación es la dosis de las tabletas evaluadas; de tal modo que los objetivos de este trabajo quedan de la siguiente forma:

- Seleccionar, adecuar y validar un método de cuantificación por cromatografía de líquidos de alta resolución para meloxicam.
- Realizar un monitoreo de productos en el mercado contengan meloxicam como principio activo, cuya forma farmacéutica sean tabletas de 15 mg; mediante perfiles de disolución y cuantificando por cromatografía de líquidos de alta resolución.

## **2. GENERALIDADES**

### **2.1 El proceso LADME.**

Un medicamento que ingresa en el organismo pasa por diferentes etapas las cuales quedan resumidas en el acrónimo L.A.D.M.E, estas etapas corresponden a liberación, absorción, distribución, metabolización y eliminación del fármaco.

La liberación es la etapa en la cual el fármaco sale de la forma farmacéutica que lo contiene, en el caso de los comprimidos, una vez que son deglutidos y llegan al estómago se desintegran hasta permitir una fácil disolución.

El siguiente proceso es la absorción, esta corresponde al proceso mediante el cual el fármaco llega a la circulación sanguínea desde el lugar donde se administró; posteriormente ocurre la distribución donde las moléculas se difunden desde un punto determinado a todo el cuerpo de un individuo. El último proceso es la eliminación, para ello se tienen dos procesos, uno es la metabolización que ocurre cuando el fármaco es transformado en otra entidad química llamada metabolito; el otro proceso es la excreción donde la molécula sin cambios, es eliminada del organismo. (6)

### **2.2 Disolución de medicamentos.**

La disponibilidad de un fármaco en el cuerpo depende de su capacidad de disolverse en el tracto gastrointestinal, la velocidad de disolución afecta el proceso de absorción, por lo tanto cualquier factor que afecte la velocidad de disolución impactará en la biodisponibilidad. (7)

La disolución depende de las propiedades fisicoquímicas del fármaco y del medio acuoso que recibe a la formulación; los fármacos ácidos se disolverán mejor en los jugos gástricos, con pH entre 1 y 3, que en los jugos intestinales, con pH entre 5 y 7, con los fármacos básicos ocurre lo contrario. (6)

### **2.3 Sistema de clasificación biofarmacéutica.**

El sistema de clasificación biofarmacéutica fue propuesto por Amidon en 1995, de acuerdo con este sistema los fármacos se agrupan de acuerdo con su solubilidad y permeabilidad quedando de la siguiente forma:

Clase I: Alta permeabilidad y alta solubilidad.

Clase II: Alta permeabilidad y baja solubilidad.

Clase III. Baja permeabilidad y alta solubilidad.

Clase IV: Baja permeabilidad y baja solubilidad.

El sistema de clasificación biofarmacéutica permite saber si es posible diseñar un método de disolución capaz de predecir la absorción de un fármaco en in vivo para productos de liberación inmediata (7)

### **2.4 Factores que afectan la disolución de medicamentos.**

Rivas sostiene que la disolución de los medicamentos puede verse afectada por múltiples causas, las cuales se pueden agrupar en dos factores, el primero se relaciona con la forma de elaboración del medicamento, esto incluye tipo y cantidad de excipientes, asimismo, en el caso de las tabletas, el método de granulado y la fuerza de compresión de la tableteadora. El segundo factor está ligado al método de la prueba de disolución, el pH, la temperatura, la viscosidad, la concentración y la adecuada desgasificación del medio de disolución; así como, las condiciones del equipo disolutor tales como la velocidad de agitación y la calibración del mismo pueden repercutir en la disolución del fármaco (4)

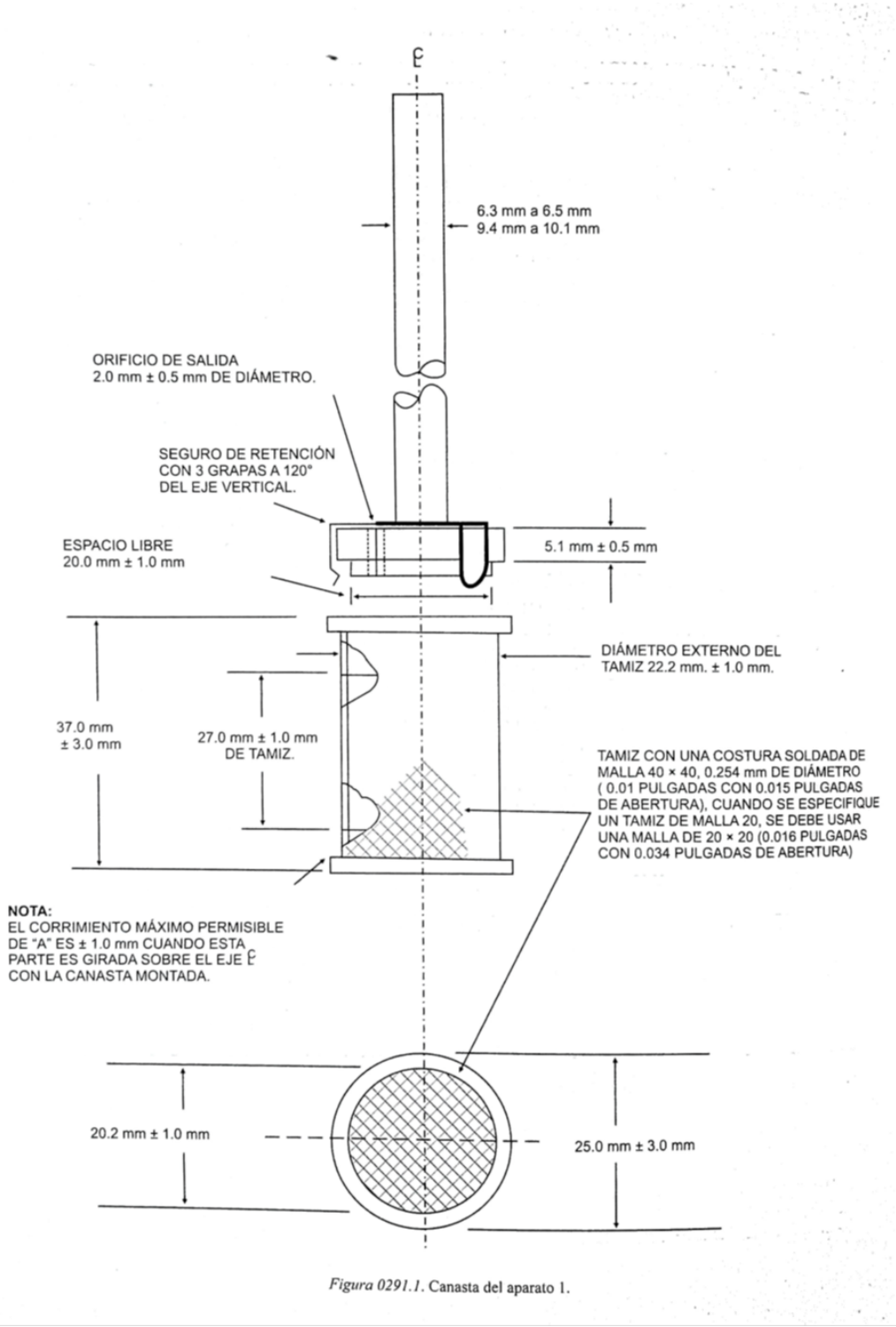
### **2.5 Prueba de disolución de medicamentos.**

De acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) la prueba de disolución también es conocida como velocidad de disolución aparente y mide la liberación del principio activo a partir de la forma farmacéutica que lo contiene (8) se realiza en condiciones *invitro* y en ella se cuantifica el porcentaje

de fármaco disuelto a un tiempo determinado. El ensayo debe realizarse de acuerdo con las especificaciones farmacopéicas las cuales incluyen las siguientes condiciones:

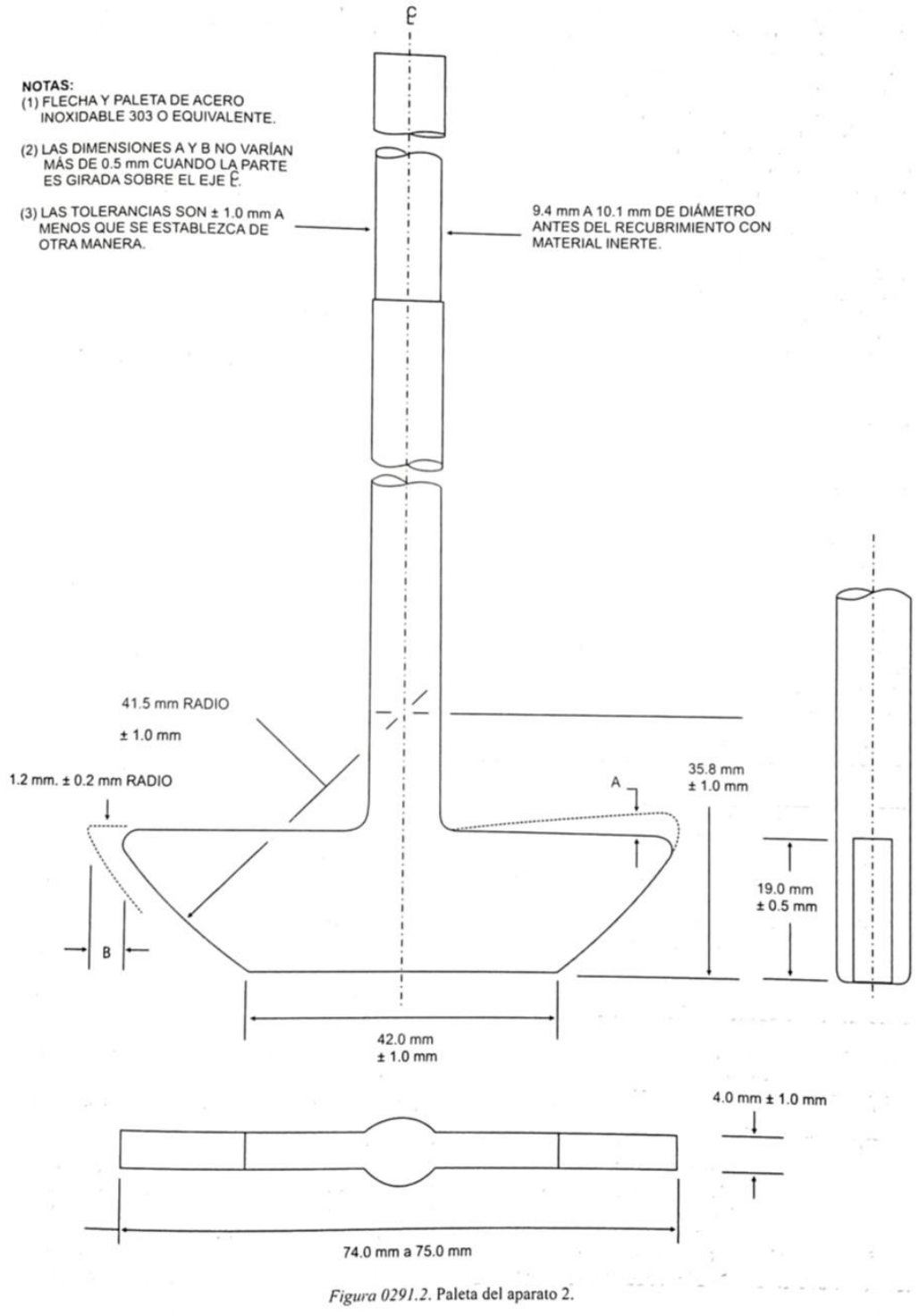
- Aparato: De acuerdo con la USP (The United States Pharmacopoeia) existen cuatro aparatos para realizar la prueba de disolución, en la FEUM, sólo se hace mención a dos de estos, aparato 1 (canastas), Figura 1, y aparato 2 (paletas), Figura 2, lo se debe a que son los más usados ya que son robustos, sencillos y están estandarizados en todo el mundo, además de su gran flexibilidad para permitir pruebas en varios productos farmacéuticos.
- Medio de disolución: Debe estar basado en las condiciones fisicoquímicas del fármaco y en las condiciones en las que se encontrará el fármaco después de la administración oral.
- Velocidad de agitación: Debe mantenerse constante durante toda la prueba para que permita detectar productos con bajo desempeño en vivo.

(9)



**Figura 1.** Aparato I (canasta) para disolución. Imagen tomada de la FEUM 12<sup>a</sup> edición, página 348.





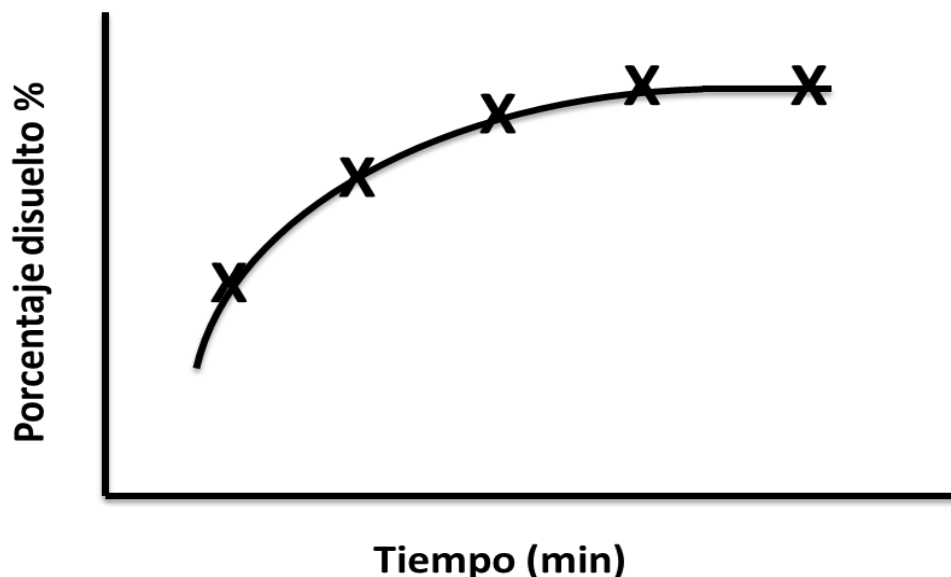
**Figura 2.** Aparato II (paletas) para disolución. Imagen tomada de la FEUM 12<sup>a</sup> edición, página 349.

## **2.6 Perfiles de disolución de medicamentos.**

Como se mencionó anteriormente, en la prueba de disolución, se cuantifica el fármaco disuelto en un tiempo determinado, lo cual es importante en el control de calidad de medicamentos; sin embargo, esta prueba no determina la velocidad con la que se disuelve el fármaco. (8)

El perfil de disolución realiza un seguimiento de la disolución del medicamento a diferentes tiempos, esto hace que esta prueba tenga la sensibilidad de detectar cambios que alteren el proceso de disolución; se realiza utilizando las mismas condiciones de la prueba de ensayo indicadas en la farmacopea, es decir, medio de disolución, velocidad de agitación y aparato del disolutor, así como método analítico de cuantificación; la diferencia entre ambas pruebas está en el muestreo, ya que en el caso del ensayo se realiza un único muestreo a un tiempo determinado, la muestra se cuantifica y se calcula el porcentaje disuelto; de acuerdo con lo indicado en los compendios farmacopéicos, la muestra puede ser de 6 o 12 unidades, mientras que en el perfil de disolución se trabaja con 12.

En lo que corresponde a los tiempos de muestreo, en el perfil de disolución debe trabajarse con al menos cinco, de tal modo que al graficar los promedios de los porcentajes disueltos del fármaco en cuestión, se obtenga una curva que al inicio muestre una fase ascendente y al final una meseta; de acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013, los tiempos de muestreo en un perfil de disolución deben repartirse de tal forma que los tres primeros estén distribuidos en la fase ascendente y la inflexión y los dos restantes queden en la parte de meseta. (10) Figura 3.



**Figura 3.** Curva típica de un perfil de disolución con dos puntos en la fase ascendente, uno en la inflexión y dos en la meseta.

En los perfiles de disolución se hace una comparación entre diferentes lotes, para ello se debe tomar en cuenta lo siguiente:

El coeficiente de variación en el primer tiempo de muestreo debe ser menor o igual que el 20 % y en los tiempos subsecuentes menor o igual que el 10 %, la comparación se realiza con el criterio de F2 conocido como factor de similitud, éste se calcula con la siguiente fórmula matemática:

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

Dónde:

t= 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.

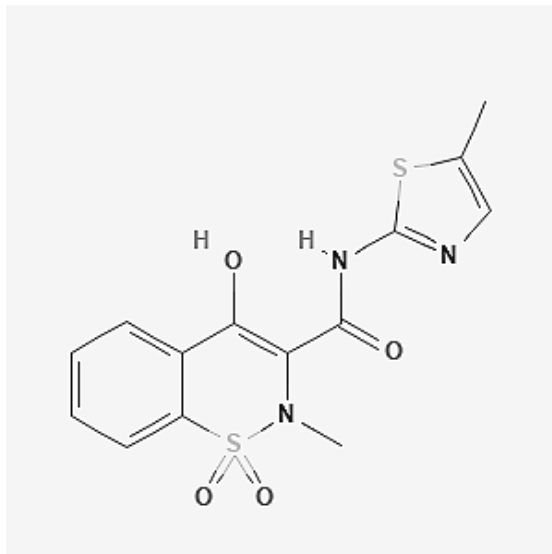
De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013 si el factor de similitud  $f_2$  es mayor o igual que 50 se considera que los perfiles son similares. Si el medicamento de prueba y el de referencia se disuelven en más del 85 % en un tiempo de 15 minutos o menos, se omite la prueba de  $F_2$  y se asume que son medicamentos de rápida disolución. (10)

## **2.7 Meloxicam**

El Meloxicam es un medicamento utilizado comúnmente para el tratamiento de la osteoartritis, pertenece al grupo de los derivados de los ácidos fenólicos inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) que tienen actividad como antiinflamatorio, analgésico y antipirético; se considera que este grupo de fármacos no tiene selectividad hacia la COX 1 o COX 2; sin embargo meloxicam muestra cierto grado de selectividad hacia la forma 2 (3)

Anteriormente se realizó un trabajo sobre monitoreo de perfiles de disolución en tabletas de meloxicam de 7.5 mg, sin embargo, dicho trabajo se realizó con condiciones reportadas en la literatura, las cuales contemplan, velocidad de agitación a 50 rpm y cuantificación por espectrofotometría de UV. (5) La monografía de meloxicam aparece por primera vez en la undécima edición de la farmacopea de los estados unidos mexicanos, en ella se indica velocidad de agitación de 75 rpm, la propuesta de este trabajo es realizar la cuantificación por cromatografía de líquidos de alta resolución, en tanto a la dosis, el monitoreo se hizo con tabletas de 15 mg.

## 2.8 Propiedades físicas y químicas del meloxicam.



**Figura 4.** Estructura química de la molécula de meloxicam tomada de *PubChem* (CID 54677470)

Las propiedades del meloxicam de acuerdo con la ficha técnica del laboratorio inventor de la molécula se enumeran en la siguiente lista:

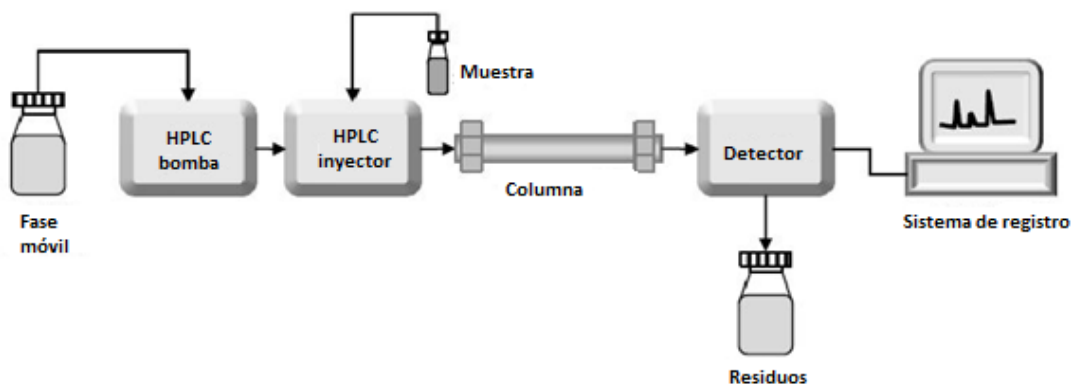
- Fórmula química C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>
- Masa molar 351.40
- Nombre químico: 4-Hidroxi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazina-3-carboxamida-1,1-dióxido.
- Nombre común: Meloxicam
- Uso: analgésico y antiinflamatorio
- Clasificación biofarmacéutica: II, baja solubilidad, alta permeabilidad.
- Apariencia física: cristales amarillos pastel
- Solubilidad: Casi insoluble en agua 7.15 mg/L, soluble en acetona, soluble en dimetilformamida, ligeramente soluble en etanol y metanol, alta solubilidad en ácidos y bases fuertes.
- pKa: 1.09 y 4.08 6 (11)

## 2.9 Cromatografía de líquidos de alta resolución.

La cromatografía de líquidos de alta resolución (CLAR), es una técnica analítica muy utilizada en la industria farmacéutica, se considera que, con respecto a otras técnicas de cuantificación, tiene alta sensibilidad y es muy exacta, puede ser automatizada y tiene capacidad de separar especies no volátiles, (12).

Al igual que cualquier método cromatográfico, la cromatografía de líquidos, o HPLC por sus siglas en inglés (High performance liquid chromatography) incluye una fase móvil y una fase estacionaria, en este caso se trata de una columna, la muestra puede ser sólida o líquida, esta se disuelve en un disolvente apropiado para después ser acarreada por una fase móvil hacia la columna cromatográfica, ahí se llevan a cabo interacciones entre la muestra y la fase estacionaria, estas interacciones pueden ser de adsorción, de partición, de intercambio de cargas o de exclusión por tamaño, posteriormente la muestra pasa a un detector el cual traduce una señal a un sistema de registro (13)

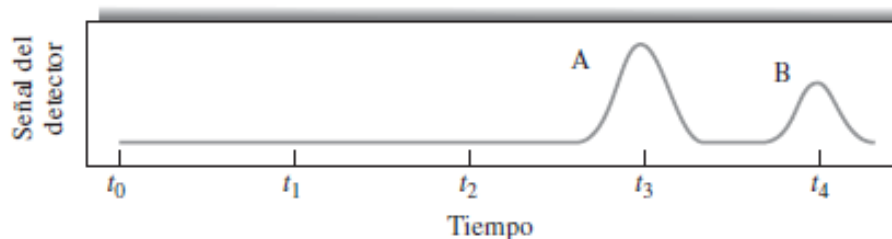
Los componentes de un equipo de cromatografía de líquidos se muestran en la Figura 5.



**Figura 5.** Esquema básico de un cromatógrafo de líquidos de alta resolución, tomado de *intekgroup*. <http://intekgroup.com.co/cromatografia/>

El sistema de detección registra una señal, que consiste en un cromatograma, este corresponde a una serie de picos, cada pico representa un componente de la muestra, Figura 6, la forma en que se posicionan los picos sirve para el análisis

cuantitativo, pues se pueden identificar los componentes de la misma. También se puede realizar análisis cuantitativo si se toma en cuenta el área de cada pico cromatográfico, ya que esta se relaciona con la cantidad de muestra (12).



**Figura 6.** Picos cromatográficos correspondientes a una muestra con dos componentes, Skoog, pag 764.

## 2.10 Métodos de cuantificación de meloxicam por CLAR.

Como se mencionó anteriormente, la propuesta de este trabajo es realizar la cuantificación de meloxicam por cromatografía de alta resolución, para ello se consideraron las ventajas de esta técnica analítica. Se realizó una revisión en la literatura con la finalidad de conocer algunas metodologías reportadas, las cuales se indican en la siguiente tabla.

**Tabla 1.** Condiciones cromatográficas para cuantificación de meloxicam por CLAR encontradas en la literatura.

Método	Metodología 1	Metodología 2	Metodología 3	Metodología 4
Columna	4 mm X 10 cm empacada con L1 (C18) de 10 $\mu\text{m}$ $^{\circ}\text{T} = 40\text{ }^{\circ}\text{C}$	4.6 mm X 25 cm C18 de 5 $\mu\text{m}$	3 mm X 15 cm C18 de 5 $\mu\text{m}$ $^{\circ}\text{T} = 22\text{ }^{\circ}\text{C}$	4.6 mm X 25 cm C18 de 5 $\mu\text{m}$ $^{\circ}\text{T} = 25\text{ }^{\circ}\text{C}$
Fase móvil	Solución A: ( $\text{NH}_4$ ) <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> 0.015 M pH= 7 Solución B: MeOH:Isopropa nol 86.66 : 13.33 Fase móvil: A:B (63:37)	MeOH, isopropanol y fosfato de potasio 50 mM (pH=5.9) En proporción 51:9:40 Polaridad= 7.032	Acetonitrilo: Ácido fórmico al 0.2 % v/v en proporción 70:30 a pH= 3.5 Polaridad = 7.12	MeOH:H <sub>2</sub> O 65:35  Polaridad = 6.885
Flujo	0.8 mL/min	1 mL/min	1 mL/min	1 mL/min
Volumen	20 $\mu\text{L}$	20 $\mu\text{L}$	10 $\mu\text{L}$	20 $\mu\text{L}$
Detector	UV	UV	UV	UV
Longitud de onda	254 nm	225 nm	355 nm	361 nm
Tiempo de retención	No reportado	4 min	2.35 min	2,05 $\pm$ 0,3 min
Referencia	(14) (8)	(15)	(16)	(17)

De las metodologías revisadas en la literatura, lo primero que se tomó en cuenta fue la posibilidad de reproducir la metodología en el laboratorio, en el caso de las condiciones descritas en el método de valoración de meloxicam en la FEUM y la USP, la columna debe calentarse a 40°C, condición que no se podía reproducir, razón por la cual quedaron descartadas.

Respecto a la metodología 3, la fase móvil tiene un pH de 3.5; de acuerdo con lo que se encontró en la literatura, el meloxicam tiene dos valores de pKa, 1.09 y 4.08, la solubilidad del fármaco se ve afectada cuando disminuye el pH; a un valor



entre 1.09 y 4.08 el meloxicam podría encontrarse como switerion, esta forma predomina si se encuentra en una solución con polaridad es alta, o puede presentarse en una forma insoluble que predomina si se encuentra en una solución con polaridad es baja (18).

La polaridad de la fase móvil descrita es de 7.12, por lo que predomina el switerion, sin embargo, para evitar algún efecto del pH sobre la solubilidad del meloxicam se descarta esta metodología, ya que las otras metodologías tienen polaridad similar, pero con un pH mayor que 4.08, por lo que la solubilidad del meloxicam se ve favorecida.

Por lo anterior solo se tomaron en cuenta las metodologías 2 y 4, ambas coinciden en el tipo de columna, flujo y volumen de inyección. Al trabajar en la reproducibilidad de los métodos se tuvieron complicaciones de presión en el cromatógrafo de líquidos, se optó por cambiar la longitud de la columna a 15 cm, conservando el tipo de columna, diámetro y tamaño de partícula, de igual modo se probó con un flujo de 0.5 mL/min ya que el tiempo de retención tiene una relación directa con el largo de la columna de tal modo que al ver la reproducibilidad del ambos métodos se tuvieron los tiempos de retención reportados.

## **2.11 Validación de métodos analíticos.**

La validación de métodos analíticos consiste en demostrar que un método de análisis tiene la capacidad de aplicarse, para ello el método debe ser sometido a pruebas de desempeño, algunas de estas son: selectividad, precisión e intervalo de trabajo.

De acuerdo con lo que se menciona en la literatura, se realizará el proceso de validación cuando se pretenda trabajar con:

- Métodos no normalizados
- Métodos desarrollados por el laboratorio
- Métodos modificados

La extensión de la validación depende de lo que requiera el método de análisis y la aplicación del mismo. (19)

De acuerdo con la NOM-177-SSA1-2013 se menciona que para comparación mediante perfiles de disolución, la cuantificación del fármaco disuelto deberá hacerse con un método sometido a previa validación la cual se realizará con el fármaco y con el medicamento. En la norma se indica que la validación del método analítico debe cumplir con las siguientes pruebas de desempeño:

- Con el fármaco:
  - Linealidad
  - Error relativo debido a la regresión
  - Precisión
  - Estabilidad de la muestra
  - Influencia del filtro
- Con el medicamento
  - Linealidad
  - Exactitud
  - Precisión
  - Selectividad

Para la validación del método analítico de este trabajo, se tomaron en cuenta la mayoría de las pruebas de desempeño de la NOM-177-SSA1-2013; sin embargo, al no tratarse de la prueba de intercambiabilidad la prueba de selectividad se basó en un análisis cualitativo con la finalidad de mostrar que no hay interferencia de la matriz en la cuantificación de meloxicam.

## **2.12 Medicamentos.**

De acuerdo con la ley general de salud, se le llama medicamento a una sustancia o mezcla de sustancias, provenientes de origen natural o sintético, con 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. (20).

Un medicamento contiene un principio activo contenido en una forma farmacéutica, esta es la disposición física que se les da a los fármacos y aditivos para facilitar su dosificación y administración. (8)

La ley general de salud en el capítulo IV artículo 221 menciona que un medicamento se compone de un principio activo y aditivos donde:

- Principio activo: también conocido como fármaco es toda sustancia natural sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica, dicha sustancia debe estar identificada por sus propiedades físicas, químicas o acciones biológicas, no debe estar en una forma farmacéutica y debe reunir las condiciones adecuadas para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento
- Aditivos: a estos también se les llama excipientes y son sustancias que actúan como vehículos, conservadores o modifican algunas características del medicamento para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia o aceptabilidad, aunque carezcan de efecto terapéutico. (20)

### **2.13 Medicamentos de referencia.**

La NOM-1777-SSA1-2013 indica que se conoce como medicamento de referencia a aquel indicado por la Secretaría salud como tal, este debe contar con el registro de dicha dependencia, debe encontrarse disponible comercialmente y es seleccionado conforme a los criterios establecidos en normas mexicanas.

Los medicamentos de referencia deben cumplir con seguridad y eficacia; comúnmente se da prioridad al producto innovador, es decir, el producido por el laboratorio inventor de la molécula; de este modo, normalmente el medicamento de referencia es aquel producto producido por el laboratorio que en algún momento tuvo la patente del principio activo. (21)

## **2.14 Medicamentos genéricos.**

El Reglamento de Insumos para la Salud indica que los medicamentos genéricos son aquellos productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo, forma farmacéutica, dosis y que muestran las mismas cualidades de eficacia y potencia que el producto de referencia; para que un medicamento pueda ser considerado genérico, debe cumplir con las especificaciones farmacopéicas y demostrar con pruebas como lo son los perfiles de disolución y la biodisponibilidad su equivalencia con la referencia. (22)

La presencia de medicamentos genéricos en el mercado tiene un impacto positivo para el sector salud y para los pacientes, ya que representan un ahorro en las compras gubernamentales, se amplía el catálogo de medicamentos utilizado para el tratamiento de diferentes patologías y se disminuye el gasto por parte de los pacientes (23).

## **2.15 Calidad de los medicamentos.**

La calidad es cuando se cumplen las especificaciones establecidas para garantizar la aptitud de uso. En la industria farmacéutica las áreas encargadas de la calidad de los medicamentos son aseguramiento de calidad y control de calidad; de acuerdo con lo que se menciona en la literatura, estos departamentos desarrollan y siguen procedimientos operativos internos que están dirigidos a garantizar la calidad, pureza y eficacia de los productos farmacéuticos (24).

En México los procedimientos que se realizan con respecto a la calidad de los medicamentos vienen indicados en las monografías indexadas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

## **2.16 Falla terapéutica.**

Una falla terapéutica ocurre cuando no se obtiene el efecto esperado del medicamento, esta puede deberse distintos factores, estos pueden ser genéticos, errores o incumplimiento en la posología del tratamiento, errores de medicación, entre otros, también se toma en cuenta la forma farmacéutica del medicamento, pues en el caso de las tabletas, si estas son de liberación prolongada o tienen cubierta entérica, se debe tener cuidado de que no sea fraccionadas pues esto puede tener efecto en la liberación o inactivación del principio activo (25).

## **2.17 Factores en el proceso de manufactura relacionados con el fallo terapéutico.**

Un inadecuado proceso de manufactura también puede estar ligado a un fallo terapéutico, de acuerdo con Rivas factores como la formulación o el proceso de formulación de la forma farmacéutica tales como, el método de granulado, la cantidad de excipientes y la fuerza de compresión de las tabletas están relacionados con la liberación del fármaco (4), si no hay una liberación adecuada, es posible que haya una repercusión en el efecto terapéutico, por eso es importante realizar pruebas cuya sensibilidad permita identificar variaciones en el proceso de fabricación de los medicamentos, un ejemplo de estas pruebas son los perfiles de disolución.

### 3 METODOLOGÍA

#### 3.1 Materiales y recursos.

##### Equipos

- Disolutor Labindia DS 8000
- Parrilla con agitación magnética Thermo scientific
- Baño de ultrasónido Cole Parmer 8894

##### Instrumentos

- Potenciómetro Hanna H1221
- Balanza analítica Denver instrument
- Termómetro
- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Hewlett Packard 1050
- Columna WAT045905 (15 cm X 4.6 mm empacada con C18 de 5 $\mu$ m)

##### Materiales

- Matríz volumétrico con capacidad de 25, 100, 1000 y 5000 mL
- Pipetas volumétricas con capacidad de 0.5, 1, 2, 4 y 5 mL
- Pipetas graduadas de 2 mL
- Probetas graduadas de 10, 50, 500 y 1000 mL
- Vasos de precipitados con capacidad de 50, 100, 250, 500 y 1000 mL
- Barra magnética para agitación
- Sistema de filtración Milli-pore
- Membranas para filtración de 0.45  $\mu$ m
- Filtros de teflón de 0.45  $\mu$ m
- Filtros en línea de polietileno con tamaño de poro de 10  $\mu$ m FIL010-HR-a
- Espátula
- Viales para HPLC de 1.5 mL
- Mortero de porcelana con pistilo

## Reactivos

- NaOH pellets J. T. Baker
- MeOH grado HPLC J. T. Baker
- Isopropanol Meyer®
- Fosfato de potasio dihidrogenado Meyer® al 99 %
- Estándar de meloxicam

### 3.2 Preparación de soluciones.

#### Medio de disolución

Se pesaron 6.8 g de fosfato de potasio dihidrogenado, se agregó agua hasta el volumen de 800 mL, se ajustó el pH a 7.5 con NaOH 0.5 N y se aforó a un litro, la concentración del medio de disolución es de 50 mM.

#### Solución madre 1. Para la validación del sistema [100 µg/mL]

Se pesaron 10 mg de estándar de meloxicam y se colocaron en un matríz de 100 mL, se agregaron 2 mL de metanol para disolver el fármaco y se agregaron 0.5 mL de NaOH 0.1 N, se colocó en baño de ultrasonido durante 5 minutos y posteriormente se aforó con medio de disolución, la concentración de esta solución es de 100 µg/mL.

#### Solución madre 2. Para validación del método [100 µg/mL]

Se pesaron individualmente 10 tabletas de meloxicam, se calculó el peso promedio y se tomó el equivalente a 10 mg de meloxicam, se colocaron en un matraz de 100 mL, se agregaron 2 mL de metanol para disolver el fármaco y se agregaron 0.5 mL de NaOH 0.1 N, se colocó en baño de ultrasonido durante 5 minutos y posteriormente se aforó con medio de disolución. La concentración de esta solución es de 100 µg/mL.

#### Fase móvil

La fase móvil se compone de Metanol, Isopropanol y solución de fosfato de potasio dihidrogenado 0.05M con pH de 5.9 en proporción 51:9:40 respectivamente.

Se preparó una solución de fosfato de potasio dihidrogenado con concentración 0.05 M, la cual se ajustó antes del aforo a un pH de 5.9; se mezcló la solución anterior con el metanol y el isopropanol, cada componente fue previamente filtrado, la fase móvil se desgasificó por un tiempo aproximado de 20 minutos.

### **3.3 Selección y adecuación del método de cuantificación de meloxicam por CLAR.**

Una vez que se revisaron las metodologías descritas en la literatura para la cuantificación de meloxicam, sección 2.10 de este trabajo, se realizaron experimentos para definir las condiciones cromatográficas que se utilizaron en este proyecto, para ello se tomaron en cuenta las metodologías 2 y 4 encontradas en la literatura.

Se partió de una muestra de estándar de meloxicam con una concentración de 16.65 µg/mL la cual considera el 100 % de fármaco disuelto en el vaso disolutor. Los experimentos se realizaron manteniendo las siguientes condiciones cromatográficas constantes: columna de 4.6 mm X 15 cm C18 y un tamaño de partícula de 5 µm; volumen de inyección de 20 µL; con lo cual las condiciones que por definir fueron: longitud de onda del sistema de detección por UV, fase móvil y velocidad de flujo.

#### **Preparación de la muestra**

- **(Solución madre)** Se pesaron 16.65 mg de estándar de meloxicam y colocaron en un matraz de 50 mL, disolvieron con 3.5 mL de MeOH y 1 mL de NaOH 0.1 N; se llegó al aforo con medio de disolución (solución amortiguadora de fosfato de potasio 0.05 M a pH de 7.5).
- **(Solución muestra)** De la solución anterior se tomó una alícuota de 5 mL y se colocó en un matraz de 100 mL, se llegó al aforo con medio de disolución. Esta solución considera el 100 % de fármaco disuelto, y tiene una concentración de 16.65 µg/mL.

#### **Experimento 1. Determinación de la longitud de onda adecuada.**

Se inyectaron 20 µL de solución muestra con concentración de 16.65 µg/mL y se realizó un barrido de los 200 a los 400 nm de longitud de onda, con el detector de



UV del cromatógrafo para corroborar la longitud de absorbanza máxima del meloxicam.

### **Experimento 2. Elección de la fase móvil adecuada.**

Se realizaron 3 inyecciones de muestra de meloxicam para cada fase móvil, la fases móviles 1 y 2 corresponden a las descritas en las metodologías 2 y 4. Tabla 3 de la sección 2.10 de este trabajo.

- **Fase móvil 1** MeOH:Isopropanol:Fosfato de potasio 0.05 M pH = 5.9 en proporción 51:9:40
- **Fase móvil 2** MeOH:H<sub>2</sub>O en proporción 65:35

En este experimento se evaluó simetría de los picos cromatográficos, de acuerdo con los compendios farmacopéicos, se recomienda que el factor de simetría sea menor que 2.0. Se menciona en la literatura que un factor de simetría cercano a la unidad es característico de un pico simétrico y que los coelutos pueden generar resultados menos confiables debido a la dificultad para integrar el área bajo la curva (26) por lo que se definió como criterio que los picos tengan una simetría entre 0.75 y 1.25.

### **Experimento 3. Elección de la velocidad de flujo.**

Se realizaron 6 inyecciones para cada una de las siguientes velocidades de flujo: 0.5, 0.7 y 1 mL/min.

## **3.4 Condiciones para la cuantificación de meloxicam por HPLC.**

**Tabla 2.** Condiciones cromatográficas para la cuantificación de meloxicam por HPLC.

Columna	WAT045905
Volumen de inyección	20 µL
Flujo	0.5 mL/min
Detector	UV
Longitud de onda	361 nm
Tiempo de retención	5 min

Verificación del sistema cromatográfico: Se realizaron 6 inyecciones con el nivel 3 de la curva de calibración, se registraron las áreas de los picos y se calculó el coeficiente de variación.

### 3.5 Validación del método analítico

Se describe la validación para el método analítico para la cuantificación de meloxicam, el cual se seleccionó y adecuó a las condiciones del laboratorio, tal y como se describe en la sección 3.3 de este trabajo. Las condiciones del método analítico se describen en la tabla 2 de este escrito.

#### 3.5.1 Metodología para la validación del sistema.

- **Linealidad del sistema**

Se preparó curva de calibración por duplicado de acuerdo con la siguiente tabla.

**Tabla 3.** Preparación de la curva de calibración.

mL de stock 1	Vol. Final (mL) "aforo"	Concentración de Meloxicam [µg/mL]
0.5	25	2.0
1.0	25	4.0
2.0	25	8.0
4.0	25	16.0
5.0	25	20

Criterio de aceptación:  $R^2 \geq 0.99$  y %EER (error relativo a la regresión) no mayor al 2 %.

- **Precisión del sistema**

Con los datos de linealidad se calculó el factor de respuesta para cada punto y se calculó el %CV para todos los puntos del sistema.

FR = Absorbancia/ Concentración

Criterio de aceptación: % CV no mayor al 2.0 %

- **Influencia del filtro**

Para la influencia del filtro se evaluó la influencia de un filtro en línea adaptado al muestreador de polietileno, con tamaño de poro de 10  $\mu\text{m}$  siguiendo la siguiente metodología:

Se preparó una solución de 4  $\mu\text{g/mL}$  de meloxicam de acuerdo con la Tabla 1. Se tomaron 6 alícuotas, se colocaron en el cromatógrafo de líquidos y se midió el área del pico para cada alícuota; posteriormente se tomaron 6 alícuotas de la solución de 4  $\mu\text{g/mL}$  con ayuda de un muestreadores con el filtro, se colocaron en el cromatógrafo de líquidos y se midió el área del pico para cada alícuota.

Criterio de aceptación: La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

- **Estabilidad de la solución de referencia**

Se preparó una solución de referencia de meloxicam de concentración de 8  $\mu\text{g/mL}$ , dicha solución se fraccionó en tres partes, la primera parte se midió en el cromatógrafo de líquidos inmediatamente; la segunda fracción se almacenó a temperatura ambiente y la tercera fracción se almacenó en refrigeración, ambas fracciones se midieron 24 horas después y se compararon con la fracción recién preparada.

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

### **3.5.2 Metodología para la validación del método.**

Se realizó con un lote de cada proveedor. Algunos de los criterios de la validación del método se tomaron de la NOM-177-SSA1-2013 a excepción de la selectividad debido a que la prueba que se realizó es de carácter cualitativo el cual se adecúa a las necesidades de este trabajo puesto que se trata de monitoreo por perfiles de disolución y no de la prueba de intercambiabilidad.

### **Linealidad del método**

Con pesadas independientes, se realizaron 3 curvas de calibración de acuerdo con la tabla 1 pero ocupando el stock 2.

Criterio de aceptación:  $R^2 \geq 0.99$  y un ERR no mayor al 3%.

### **Exactitud del método**

A partir de los datos de linealidad del método (3 curvas), obtuvo la concentración en cada nivel de la curva y se determinó el porcentaje de recuperación.

Criterio: El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar más del 3 % con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

### **Precisión del método**

#### **1. Repetibilidad**

A partir de los datos de exactitud del método, obtener el porcentaje de recuperación para cada una de las 3 curvas y determinar promedio y % CV.

Criterio de aceptación: %CV no mayor al 3%

#### **2. Reproducibilidad**

Puesto que este trabajo fue realizado por un mismo analista y un mismo equipo, la reproducibilidad se determinó la variabilidad en diferentes días, acuerdo con la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (8)

Se realizaron curvas de calibración de acuerdo con la metodología descrita en la linealidad del método y se calcularon las concentraciones obtenidas en el día 1 y el día 2.

Criterio de aceptación: % CV global entre las concentraciones obtenidas en los dos días no debe ser mayor que 3 %

### **Selectividad del método**

Se obtuvo un espectro de absorción entre una longitud de onda de 220 a 400 nm de una solución de referencia de meloxicam, y de las soluciones de los medicamentos de prueba a la misma concentración (8 µg/mL).

Criterio de aceptación: El factor de pureza de las muestras debe indicar que las muestras no presentan interferencia de otras sustancias

### 3.6 Metodología para perfiles de disolución de tabletas de meloxicam.

**Tabla 4.** Condiciones de trabajo para los perfiles de disolución.

Volumen de medio	900 mL
Aparato	II (paletas)
Rotación	75 rpm
Volumen de muestra	5 mL
Reposición del medio de disolución	No
Tiempos de muestreo	5, 10, 20, 30 y 45 min.
Reposición del medio de disolución	No
Unidades	12 tabletas

Una vez tomadas las muestras se realizó la cuantificación por HPLC; se calcularon los porcentajes disueltos y se compararon los perfiles por medio de la prueba de factor de similitud F2, con ayuda del **DDsolver de Microsoft excel**, también se realizó análisis estadístico con el software **Stat Graphics**. Los lotes analizados se resumen en la siguiente tabla.

**Tabla 5.** Lotes evaluados. REF corresponde al innovador, la clave se compone de la marca y los dos últimos números del lote.

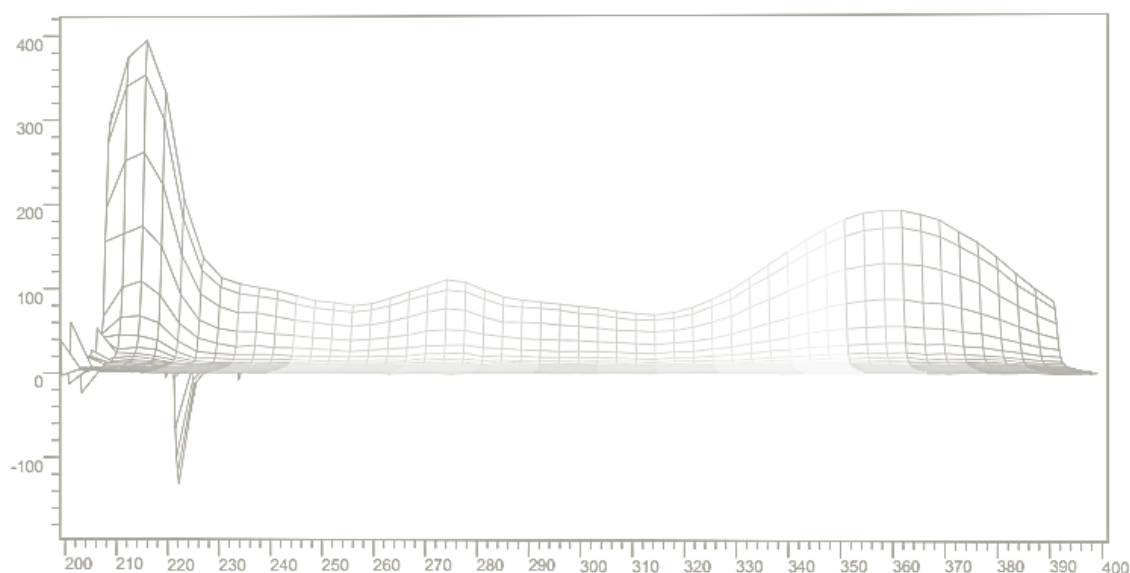
Marca	Lote	Fecha de caducidad.	Clave
Mobicox® (REFERENCIA)	758424	Julio 2020	REF
Promotion®	7147	Marzo 2019	Promotion47
	7429	Agosto 2020	Promotion29
	8024	Enero 2020	Promotion24
Flexiver®	174201	Agosto 2019	Flexiver01
	172627	Julio 2019	Flexiver27
	174200	Agosto 2019	Flexiver00

## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

### 4.1 Selección y adecuación del método de cuantificación de meloxicam por CLAR.

#### *Experimento 1. Determinación de la longitud de onda adecuada.*

Una diferencia entre las metodologías 2 y 4 para la cuantificación de meloxicam, Tabla 1, fue la longitud de onda del detector de UV, de acuerdo con el trabajo reportado de la metodología 2, se utilizó a una longitud de onda de 225 nm debido a que se cuantificaron dos fármacos, meloxicam y pridinol, contenidos en la misma forma farmacéutica, se indica que se utilizó esta longitud de onda porque es la de máxima absorción del pridinol y el meloxicam también absorbe. (15) . Una vez realizado el barrido de 200 a 400 nm se obtuvo la siguiente imagen.



**Figura 7.** Espectro de meloxicam obtenido con un barrido de 200 a 400 nm.

De acuerdo con la figura 7, se observa que el punto de máxima absorción de meloxicam se encuentra a los 361 nm, dato que concuerda con lo reportado en la literatura.

**Experimento 2. Elección de la fase móvil adecuada.**

Los datos obtenidos para cada una de las muestras analizadas en los experimentos dos y tres se encuentran en el anexo 1 de este trabajo.

**Tabla 6.** Promedios de simetrías de los cromatogramas obtenidos probando las dos fases móviles y dos flujos, la n de inyecciones de una misma muestra es de 3.

Inyecciones	A 0.5 mL/min		A 0.7 mL/min	
	Fase móvil 1	Fase móvil 2	Fase móvil 1	Fase móvil 2
Promedio	0.823	0.403	0.827	0.657
$\Sigma$	0.006	0.015	0.006	0.093
%CV	0.7	3.79	0.7	14.15

De acuerdo con la tabla anterior, se obtuvo que la fase móvil 1 tiene un mejor efecto en la simetría de los picos cromatográficos, puesto que entra dentro del criterio de aceptación establecido, 0.75 a 1.25, con la fase 2 se obtiene una simetría fuera del criterio de aceptación y con mucha variación, razón por la cual se elige trabajar con la fase móvil 1.

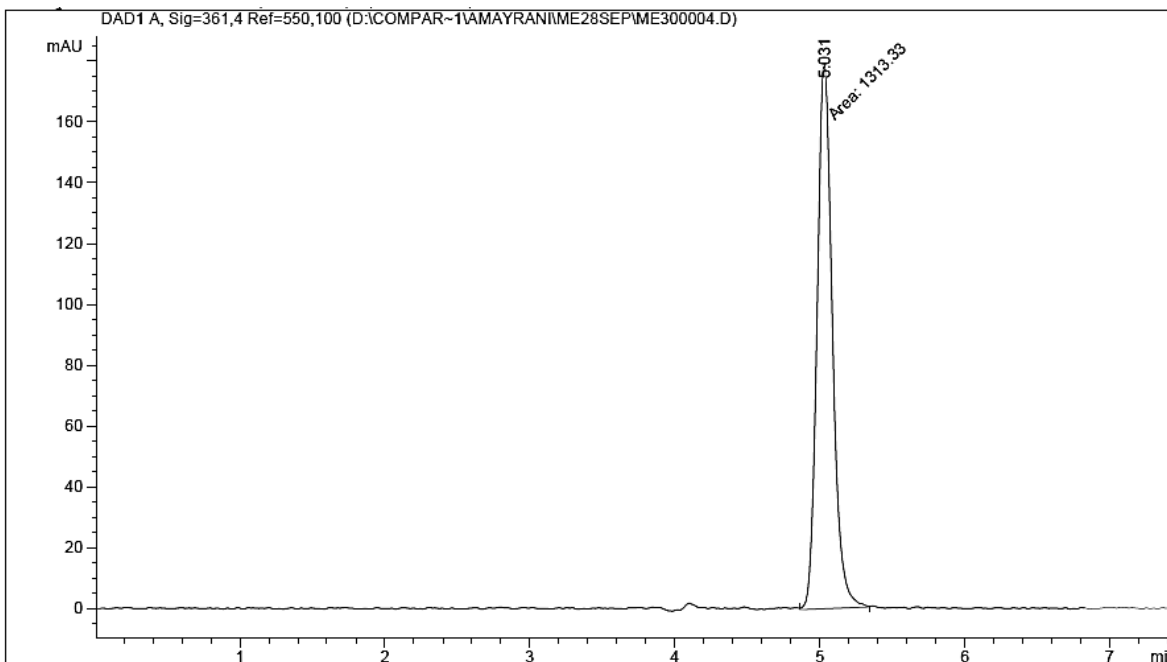
**Experimento 3. Elección del flujo de la fase móvil.**

**Tabla 7.** Promedios de tiempo de retención y número de platos teóricos obtenidos a partir de una n de seis inyecciones, también se muestra la presión del equipo durante las diferentes condiciones de flujo.

Flujo	Tiempo de retención (min)	Número de platos teóricos	Presión (bar)
1 mL/min	2.53	3462.0	164
0.7 mL/min	3.56	4465.6	111
0.5 ml/ min	5.00	5125.8	80

De acuerdo con el último experimento, se descartó trabajar con el flujo de 1 mL/min, ya que la presión del equipo aumenta significativamente; se eligió trabajar con el flujo de 0.5 mL/min puesto que el pico cromatográfico sale en un tiempo de

5 min lo cual daría tiempo a que salieran algunos de los excipientes que acompañan al fármaco, por otro lado se obtiene un número mayor de platos teóricos y una presión baja que no pone en riesgo al cromatógrafo de líquidos.



**Figura 8.** Cromatograma obtenido con una muestra de estándar de meloxicam, con concentración de 16.65 µg/mL con flujo de 0.5 mL/min.

De acuerdo con los resultados se obtuvo que el método de cuantificación para meloxicam por cromatografía de líquidos de alta resolución queda con las siguientes condiciones:

- Columna 4.6 mm X 25 cm C18 de 5 µm
- Fase móvil conformada por Metanol, isopropanol y solución de fosfatos 0.5 M a pH de 5.9 en proporción 51:9:40.
- Flujo de 0.5 mL/min con un volumen de inyección de 10 µL de muestra.
- Detector de UV a una longitud de onda de 364 nm.
- El tiempo de retención esperado es de 5 minutos

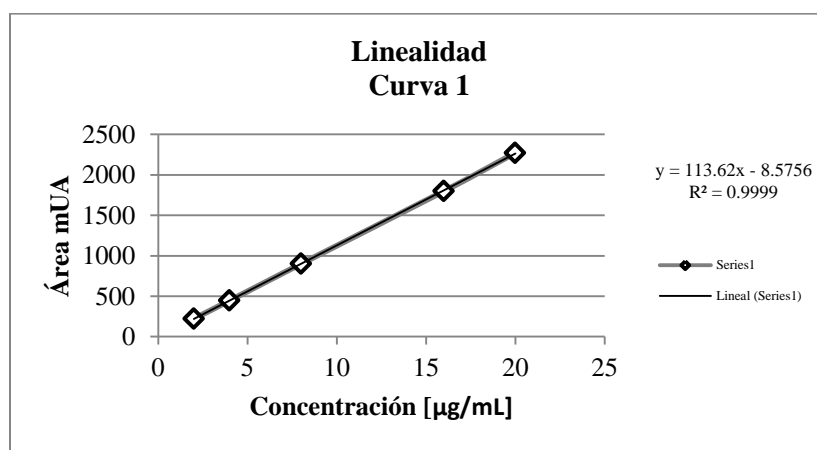


#### 4.1 Validación del sistema.

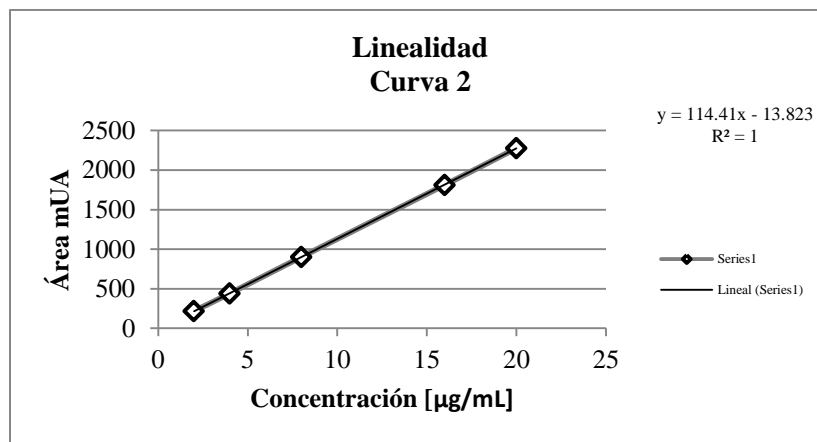
- Linealidad

**Tabla 8.** Linealidad del sistema.

Correlación [r]	Co [µg/mL]	área		Promedio	DE	CV (%)
		Curva 1	Curva 2			
N1	2	221.1459	218.6373	219.8916	1.77	0.81
N2	4	445.9714	440.0117	442.9915	4.21	0.95
N3	8	900.1075	902.3978	901.2526	1.62	0.18
N4	16	1798.9673	1813.0587	1806.0130	9.96	0.55
N5	20	2272.1045	2277.5142	2274.8093	3.83	0.17
Ordenada al origen (b)		-8.5756	-13.823			
Pendiente (m)		113.62	114.41			
Correlación [r]		1.0000	1.0000			
ERR (%)		0.7659	1.0792			



**Figura 9.** Curva 1 de calibración con el estándar del meloxicam.



**Figura 10.** Curva 2 de calibración con el estándar del meloxicam.

De acuerdo con el error relativo a la regresión (ERR) obtenido para ambas curvas de calibración, Tabla 8, se obtuvo que en ambas el ERR es menor que el 2 %, lo cual cumple con el criterio de aceptación de linealidad, esto significa que el área del pico cromatográfico es directamente proporcional a la concentración de analito.

- **Precisión del sistema.**

**Tabla 9.** Factor de respuesta para la precisión del sistema de meloxicam con n= 10.

Factor respuesta = Area/Concentración	
Curva 1	Curva 2
110.5729	109.3186
111.4928	110.0029
112.5134	112.7997
112.4355	113.3162
113.6052	113.8757
Media	111.9933
DE	1.58
%CV	1.41

De acuerdo con el cálculo de factor de respuesta, Tabla 9, el coeficiente de variación correspondiente es menor que el 2 %, se cumple el criterio de aceptación.

- **Influencia del filtro**

**Tabla 10.** Influencia del filtro, se muestran las áreas obtenidas de una solución de meloxicam de 4 µg/mL en condiciones de muestra sin filtrar (SF) y muestra filtrada (CF).

Influencia del filtro		
	SF	CF
	446.5623	446.5938
	450.1502	457.8963
	453.7880	450.6251
	443.4008	452.8709
	445.5243	445.5950
	451.8756	453.5667
Media	448.5502	451.1913
DE	4.02	4.61
%CV	0.90	1.02
% Retenido		0.59

La diferencia absoluta entre el promedio de las muestras filtradas y sin filtrar, es menor que el 2 %, por ende, no hay influencia del filtro en la recolección de las muestras.

- **Estabilidad**

**Tabla 11.** Estabilidad, se muestran las áreas obtenidas en el estudio de estabilidad del estándar de meloxicam.

	Recién preparada	Sin refrigeración	Con refrigeración
	T = 0 h	T=24 h	T= 24 h
	920.7197	905.0248	904.5985
	914.8075	908.0535	905.0603
	904.4900	903.9779	904.6788
Promedio	913.3391	905.6854	904.7792
DE	8.21	2.12	0.25
%CV	0.90	0.23	0.03
%	100.00	99.16	99.06
Diferencia		0.84	0.94

De acuerdo con la diferencia obtenida con respecto a la muestra recién preparada, en las condiciones indicadas en la tabla 11, dichas diferencias son menores que el 3 %, lo cual indica que la muestra es estable a las 24 horas en condiciones de refrigeración y en almacenamiento a temperatura ambiente.

**Tabla 12.** Criterios de aceptación para la validación del sistema.

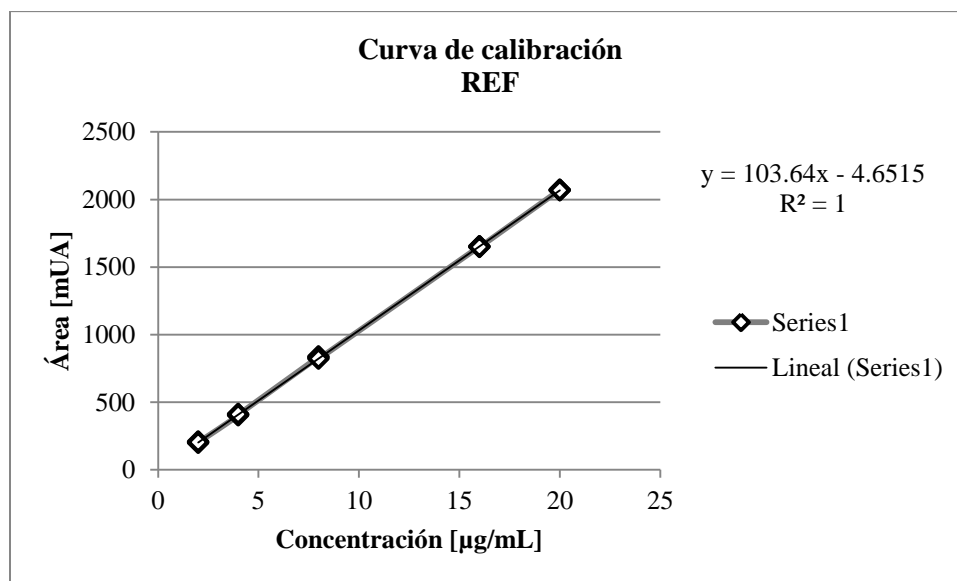
PARÁMETRO	CRITERIO DE ACEPTACIÓN	RESULTADO		DICTAMEN
Linealidad del sistema	$ERR \leq 2 \%$	0.7659	1.0792	CUMPLE
	$r \geq 0.99$	1.0000	1.0000	CUMPLE
Presición del sistema	$CV \text{ del FR } \leq 2 \%$	1.41		CUMPLE
Estabilidad	Diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3%.	SR	CR	CUMPLE
		0.84	0.94	
Influencia del filtro	La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.	0.59		CUMPLE

Los resultados obtenidos para la validación del sistema, Tabla 12, cumplen con los criterios de aceptación establecidos para este trabajo, es decir, el método tiene la capacidad de arrojar resultados directamente proporcionales a la concentración.

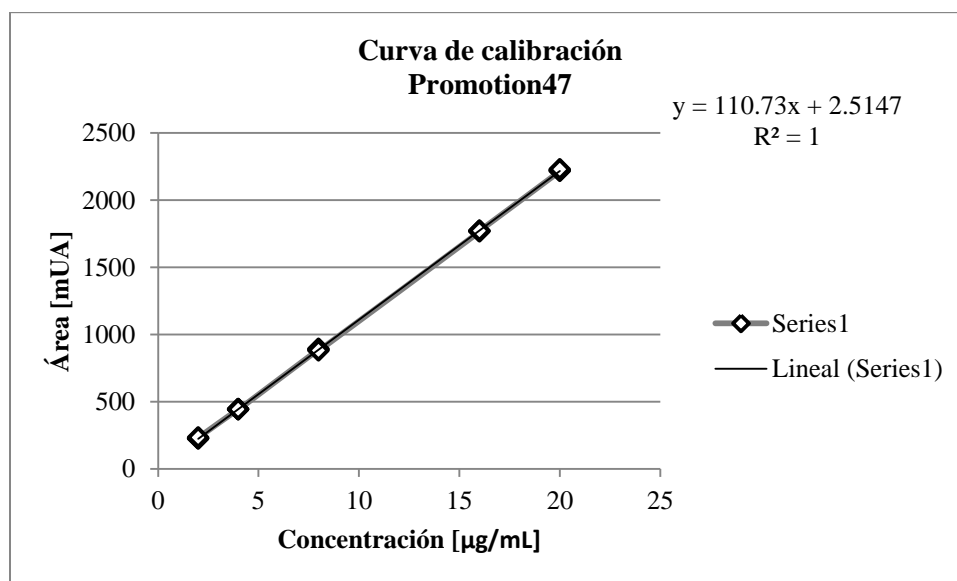
## 4.2 Validación del método.

En este apartado se muestran los promedios de los resultados de la validación del método analítico; los resultados con detalle se muestran en el anexo 2 de este trabajo.

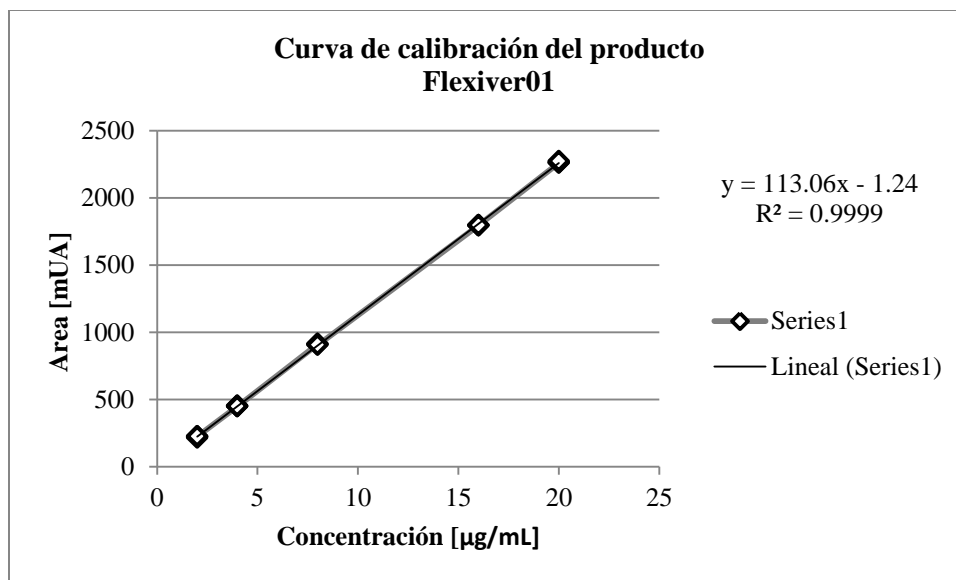
- **Linealidad.**



**Figura 11.** Curva de calibración promedio del producto de referencia de meloxicam.



**Figura 12.** Curva de calibración promedio del medicamento genérico Promotion47.



**Figura 13.** Curva de calibración promedio del producto genérico Flexiver01.

**Tabla 13.** Error relativo a la regresión, coeficientes de correlación y coeficientes de determinación de lotes de tres marcas de meloxicam, tabletas de 15 mg.

LOTE	M75	P47	F01
ERR	0.2655	0.1883	0.1830
Coeficiente de correlación [r]	1.0000	1.0000	1.0000
Coeficiente de determinación [r <sup>2</sup> ]	1.0000	1.0000	1.0000

De acuerdo con la tabla anterior, se cumple con la linealidad del método para las tres marcas de meloxicam, puesto que el error relativo a la regresión ERR es menor que el 3% y el coeficiente de correlación tiene un valor mayor que 0.99.

- **Exactitud y precisión (repetibilidad).**

**Tabla 14.** Promedio de porcentajes recuperados y coeficientes de variación con respecto a la concentración nominal para las tres marcas de meloxicam 15 mg.

Conc. Nominal [µg/mL]	M75		P47		F01	
	Media	% CV	Media	% CV	Media	% CV
2	100.0134	0.83	101.6735	2.48	99.0132	2.08
4	99.3742	0.78	99.6299	0.37	100.0142	0.77
8	100.5449	0.82	99.7850	0.72	100.7737	0.42
16	99.7973	0.02	99.7458	0.07	99.3810	0.11
20	100.0658	0.09	100.1927	0.10	100.2820	0.12

En el caso de la exactitud, la media de los porcentajes recuperados no varía en más de 3 % con respecto a la concentración nominal; por lo tanto se cumplen los criterios de aceptación.

Por otra parte el porcentaje de coeficiente de variación para cada nivel de la curva es menor que el 3%, es decir, el método es repetible para las tres marcas de meloxicam de 15 mg evaluadas.

#### PRESIÓN (REPRODUCIBILIDAD)

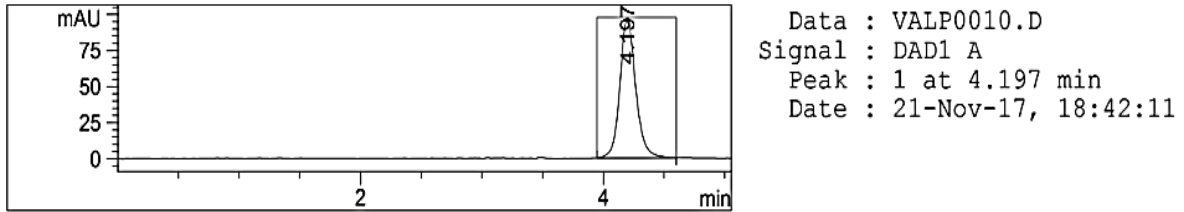
**Tabla 15.** Medias y %CV globales obtenidos con dos días de trabajo para las marcas de meloxicam de 15 mg.

Conc. Nominal [µg/mL]	M75		P47		F01	
	Media	% CV	Media	% CV	Media	% CV
2	100.0895	0.80	100.0221	2.57	99.5825	1.48
4	99.5125	0.52	100.0884	0.87	100.2541	0.70
8	100.4373	0.57	99.7855	0.60	100.2687	0.69
16	99.7769	0.28	100.2174	0.52	99.5791	0.27
20	100.0895	0.18	99.8899	0.34	100.2210	0.11

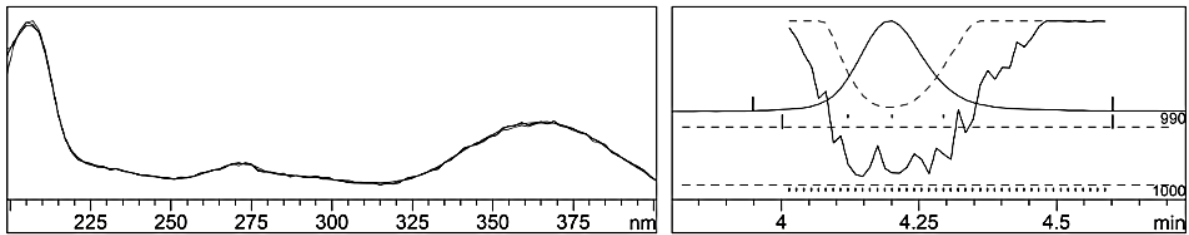
La tabla anterior muestra los coeficientes de variación globales obtenidos a partir de dos días de trabajo, para cada nivel de la curva, dichos valores son menores que el 3 %, por lo tanto se puede decir que el método es reproducible.



- **Selectividad.**

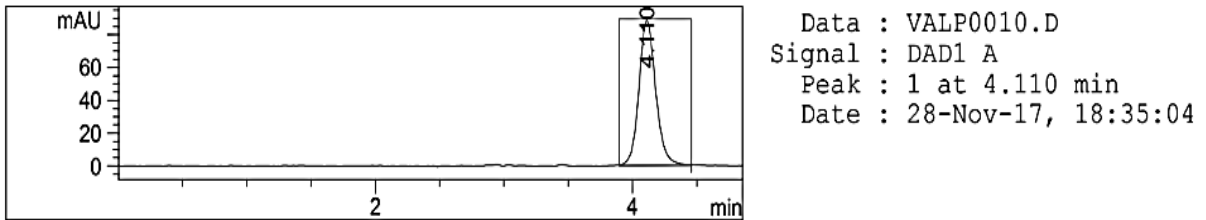


**Figura 14.** Pico cromatográfico del estándar de meloxicam.

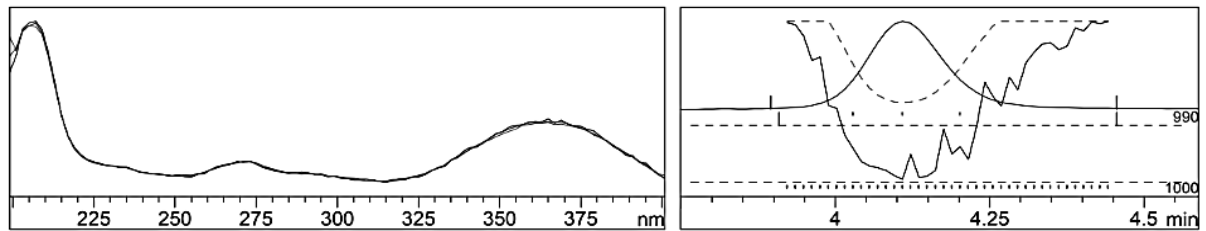


-> The purity factor is within the calculated threshold limit. <-

**Figura 15.** Espectro de estándar de meloxicam.

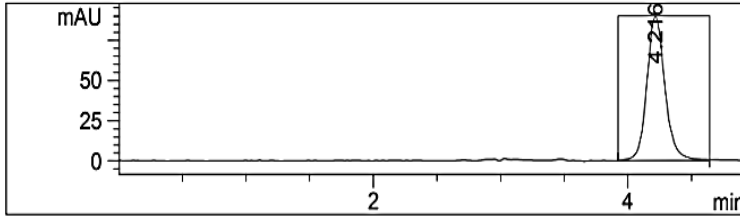


**Figura 16.** Pico cromatográfico del medicamento de referencia REF.



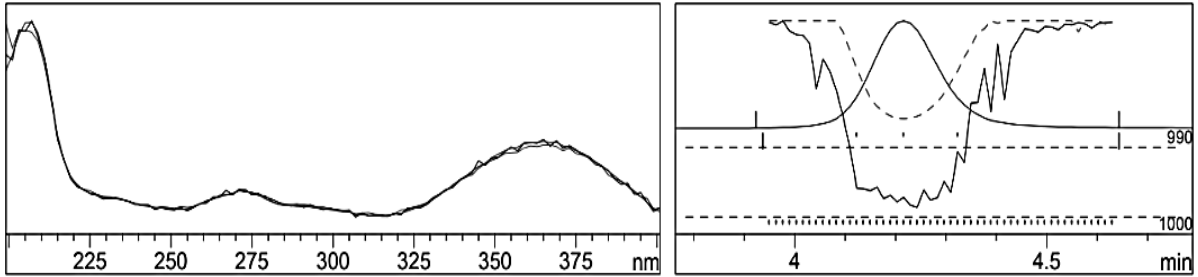
-> The purity factor is within the calculated threshold limit. <-

**Figura 17.** Espectro del medicamento de referencia REF.



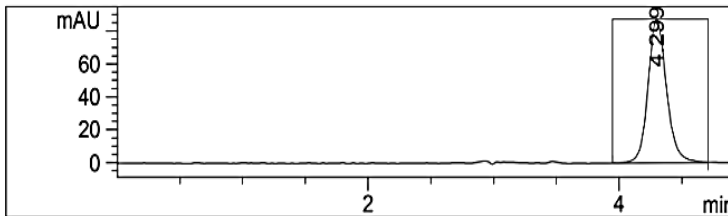
Data : VALP0010.D  
 Signal : DAD1 A  
 Peak : 1 at 4.216 min  
 Date : 11-Jan-18, 17:36:03

**Figura 18.** Pico cromatográfico del medicamento del genérico Promotion47.



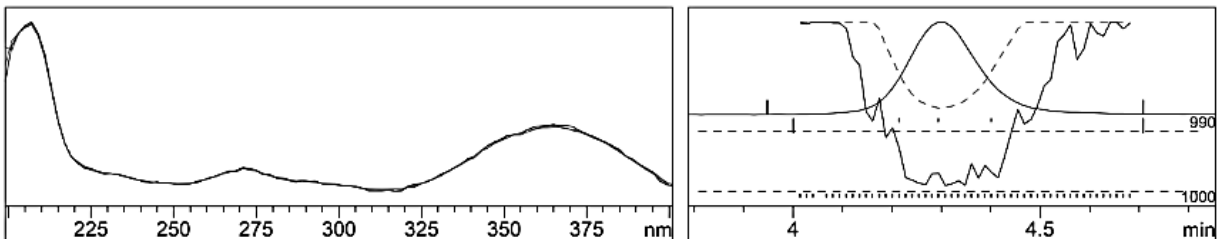
-> The purity factor is within the calculated threshold limit. <-

**Figura 19.** Espectro del producto genérico Promotion47.



Data : VALP0010.D  
 Signal : DAD1 A  
 Peak : 1 at 4.299 min  
 Date : 17-Jan-18, 18:10:33

**Figura 20.** Pico cromatográfico del producto genérico Flexiver01.



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

**Figura 21.** Espectro del producto genérico Flexiver01.

Como se puede observar en las figuras anteriores, los espectros obtenidos con cada una de las marcas evaluadas es el mismo que el obtenido con el estándar de meloxicam; así mismo las marcas y el estándar tienen un factor de pureza que se encuentra dentro de los límites, esto quiere decir que no hay interferencia de

otras sustancias en el pico cromatográfico. Por lo tanto, el método de análisis es específico.

### 4.3 Perfiles de disolución

En esta sección se muestran los resultados de forma condensada; los porcentajes disueltos para cada una de las tabletas evaluadas se encuentran en el anexo 3 de este trabajo.

**Tabla 16.** Porcentajes mínimos y máximos disueltos de meloxicam, así como el promedio y %CV a cada tiempo de muestreo para una n = 12 tabletas de medicamento de referencia REF24.

<b>REF24</b>				
<b>Tiempo</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Máximo (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>%CV</b>
<b>5</b>	20.87	27.58	24.55	9.24
<b>10</b>	47.21	57.21	53.02	5.67
<b>20</b>	66.59	79.41	74.20	5.71
<b>30</b>	73.52	88.86	82.59	5.95
<b>45</b>	77.25	94.29	88.09	6.00

**Tabla 17.** Porcentajes mínimos y máximos disueltos de meloxicam, así como el promedio y %CV a cada tiempo de muestreo para una n = 12 tabletas, los lotes corresponden al genérico Promotion.

<b>Promotion47</b>				
<b>Tiempo</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Máximo (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>%CV</b>
<b>5</b>	35.06	40.35	37.37	4.23
<b>10</b>	60.43	65.26	63.32	2.30
<b>20</b>	80.68	84.95	82.88	1.52
<b>30</b>	88.49	93.83	90.33	1.85
<b>45</b>	93.01	96.93	95.13	1.07
<b>Promotion29</b>				
<b>Tiempo</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Máximo (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>%CV</b>
<b>5</b>	39.38	45.71	42.07	4.18
<b>10</b>	63.55	70.33	66.98	3.48
<b>20</b>	80.80	88.08	84.17	3.21
<b>30</b>	86.80	95.88	91.17	3.06
<b>45</b>	90.68	98.28	95.03	2.38
<b>Promotion24</b>				
<b>Tiempo</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Máximo (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>%CV</b>
<b>5</b>	45.67	48.19	47.02	1.89
<b>10</b>	69.12	72.81	70.46	1.75
<b>20</b>	84.59	88.10	86.18	1.26
<b>30</b>	89.52	94.27	91.71	1.27
<b>45</b>	93.01	98.22	94.93	1.58

**Tabla 18.** Porcentajes mínimos y máximos disueltos de meloxicam, así como el promedio y %CV a cada tiempo de muestreo para una n = 12 tabletas, los lotes corresponden al genérico Flexiver.

<b>Flexiver01</b>				
<b>Tiempo</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Máximo (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>%CV</b>
<b>5</b>	22.72	42.61	30.87	18.99
<b>10</b>	60.12	80.43	70.96	9.31
<b>20</b>	87.75	98.38	93.63	3.55
<b>30</b>	93.62	101.90	98.78	3.11
<b>45</b>	95.66	104.42	100.89	2.96
<b>Flexiver27</b>				
<b>Tiempo</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Máximo (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>%CV</b>
<b>5</b>	53.50	60.63	57.21	3.70
<b>10</b>	75.02	82.37	79.71	2.73
<b>20</b>	83.76	91.99	89.19	2.58
<b>30</b>	86.00	95.73	92.19	2.76
<b>45</b>	88.07	98.37	94.06	2.92
<b>Flexiver00</b>				
<b>Tiempo</b>	<b>Mínimo (%)</b>	<b>Máximo (%)</b>	<b>Promedio (%)</b>	<b>%CV</b>
<b>5</b>	25.47	53.36	44.44	19.09
<b>10</b>	68.84	80.83	75.56	4.72
<b>20</b>	85.71	92.59	88.88	2.44
<b>30</b>	89.25	97.40	92.90	2.64
<b>45</b>	89.67	100.21	94.35	2.86

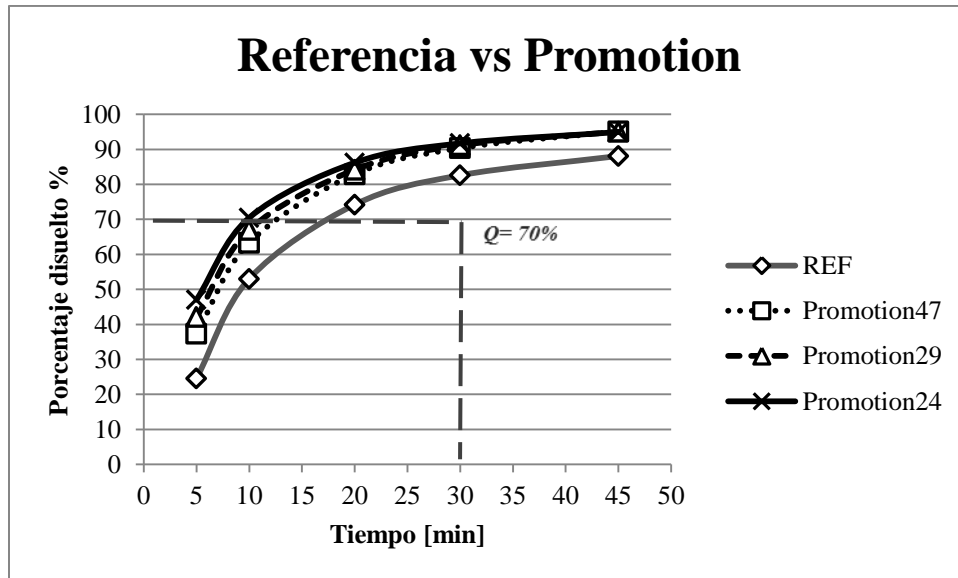


Figura 22. Perfiles de disolución del medicamento de referencia y de tres lotes de la marca Promotion.

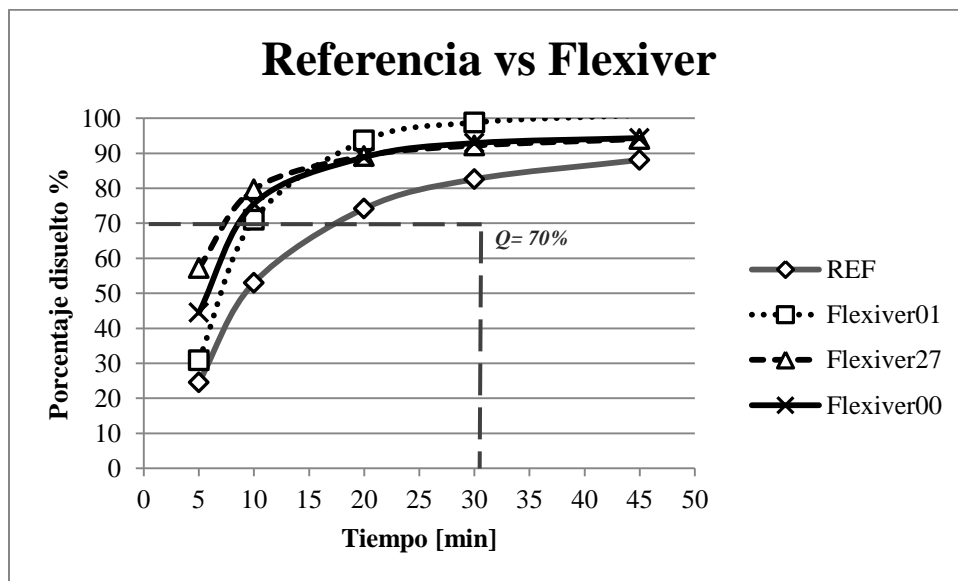


Figura 23. Perfiles de disolución del medicamento de referencia y de tres lotes de Flexiver.

**Tabla 19.** Factor de similitud  $f_2$  calculados con el software *DDsolver* al comparar los diferentes lotes de meloxicam.

	REF	Promotion47	Promotion29	Promotion24	Flexiver01	Flexiver27	Flexiver00
REF		<b>50.90</b>	45.93	41.56	40.77	34.23	39.88
Promotion47	<b>50.90</b>		<b>76.67</b>	<b>62.23</b>	<b>54.66</b>	46.16	<b>57.61</b>
Promotion29	45.93	<b>76.67</b>		<b>75.91</b>	<b>54.57</b>	<b>51.80</b>	<b>66.45</b>
Promotion24	41.56	<b>62.23</b>	<b>75.91</b>		<b>52.23</b>	<b>59.71</b>	<b>75.73</b>
Flexiver01	40.77	<b>54.66</b>	<b>54.57</b>	<b>52.23</b>		43.79	<b>55.17</b>
Flexiver27	34.23	46.16	<b>51.80</b>	<b>59.71</b>	43.79		<b>60.74</b>
Flexiver00	39.88	<b>57.61</b>	<b>66.45</b>	<b>75.73</b>	<b>55.17</b>	<b>60.74</b>	

La tabla anterior muestra las  $f_2$  calculadas al comparar los perfiles de los lotes evaluados, de acuerdo con los resultados sólo el lote Promotion47 cumple el criterio establecido por la NOM-177-SSA1-2013, que indica que el factor de similitud debe ser mayor que 50, esto quiere decir que dicho lote presenta una disolución similar al medicamento de referencia REF. Sin embargo, cabe mencionar que las comparaciones no corresponden a la prueba de intercambiabilidad, ya que los proveedores acreditaron la intercambiabilidad para poder comercializar sus correspondientes productos genéricos de meloxicam.

Los perfiles de disolución realizados y comparados se realizaron como una prueba de desempeño, donde se busca detectar variaciones los perfiles de disolución que permitan visualizar si hay cambios en el proceso de manufactura que pudieran afectar el proceso de disolución.

La comparación entre los lotes del proveedor del genérico Promotion arroja que el proceso de manufactura de la marca Promotion es preciso, ya que hay reproducibilidad entre los lotes Promotion47, Promotion29 y Promotion24, puesto que la  $f_2$  calculada es mayor que 50.

En cambio, al comparar entre los lotes del genérico Flexiver se obtuvo que Flexiver27 y Flexiver01 no son similares, esto quiere decir que no hay

reproducibilidad entre estos lotes, sin embargo Flexiver27 es similar a Flexiver00, y Flexiver01 es similar a Flexiver00, los resultados relacionados con los lotes de este genérico muestran que no todos los lotes tienen reproducibilidad, esto podría ser un indicativo de que el proceso de manufactura de la marca Flexiver no es preciso puesto que podría haber algún factor no controlado en el proceso de manufactura que esté interviniendo en la disolución del fármaco.

Como se mencionó en la sección de generalidades, la disolución del fármaco puede verse alterada por cuestiones relacionadas con la elaboración del medicamento, tales como tipo y cantidad de excipientes o la fuerza de compresión de la tableteadora, incluso el método de granulado puede afectar la disolución.

Tomando en cuenta los criterios de  $Q$  de la prueba de disolución, para la evaluación de 12 unidades, donde de acuerdo con la FEUM se debe considerar que el promedio de las 12 tabletas debe ser mayor o igual que  $Q$ , se obtuvo que todos los lotes evaluados cumplen con el criterio farmacopéico de  $Q = 70\%$  a los 30 minutos.

Se realizó análisis de varianza (anova) simple comparando los porcentajes disueltos de cada marca de meloxicam, la comparación se hizo para cada tiempo de muestreo, para ello se consideraron las siguientes hipótesis para cada anova realizada

H0: No hay influencia de los procesos de manufactura sobre los porcentajes disueltos entre los diferentes lotes.

H1: Hay influencia de los procesos de manufactura sobre los porcentajes disueltos entre los diferentes lotes.

En las siguientes tablas se indican los valores obtenidos para el valor de probabilidad ( $p$ ), el cual corresponde con la probabilidad de que la hipótesis nula sea aceptada.



**Tabla 20.** Comparación por análisis de varianza simple de los porcentajes disueltos de cada marca de meloxicam, se muestran valores de  $p$  al 95% de confianza, ES = diferencia estadísticamente significativa; la  $n = a$  12, muestreo a los 5 y a los 10 min.

5 MIN							
	REF	Promotion47	Promotion29	Promotion24	Flexiver01	Flexiver27	Flexiver00
REF		ES	ES	ES	ES	ES	ES
Promotion47	ES		ES	ES	ES	ES	ES
Promotion29	ES	ES		ES	ES	ES	0.3532
Promotion24	ES	ES	ES		ES	ES	0.3057
Flexiver01	ES	ES	ES	ES		ES	ES
Flexiver27	ES	ES	ES	ES	ES		ES
Flexiver00	ES	ES	0.3532	0.3057	ES	ES	
10 MIN							
	REF	Promotion47	Promotion29	Promotion24	Flexiver01	Flexiver27	Flexiver00
REF		ES	ES	ES	ES	ES	ES
Promotion47	ES		ES	ES	ES	ES	ES
Promotion29	ES	ES		ES	0.0617	ES	ES
Promotion24	ES	ES	ES		0.7989	ES	ES
Flexiver01	ES	ES	0.0617	0.7989		ES	ES
Flexiver27	ES	ES	ES	ES	ES		ES
Flexiver00	ES	ES	ES	ES	ES	ES	

**Tabla 21.** Comparación por análisis de varianza simple de los porcentajes disueltos de cada marca de meloxicam, se muestran valores de  $p$  al 95% de confianza, ES = diferencia estadísticamente significativa; la  $n = a$  12, muestreo a los 20 y 30 min.

20 MIN							
	REF	Promotion47	Promotion29	Promotion24	Flexiver01	Flexiver27	Flexiver00
REF		ES	ES	ES	ES	ES	ES
Promotion47	ES		0.1487	ES	ES	ES	ES
Promotion29	ES	0.1487		ES	ES	ES	ES
Promotion24	ES	ES	ES		ES	ES	ES
Flexiver01	ES	ES	ES	ES		ES	ES
Flexiver27	ES	ES	ES	ES	ES		ES
Flexiver00	ES	ES	ES	ES	ES	ES	
30 MIN							
	REF	Promotion47	Promotion29	Promotion24	Flexiver01	Flexiver27	Flexiver00
REF		ES	ES	ES	ES	ES	ES
Promotion47	ES		0.3868	ES	ES	ES	ES
Promotion29	ES	0.3868		0.5488	ES	0.3697	0.1295
Promotion24	ES	ES	0.5488		ES	0.5548	0.1433
Flexiver01	ES	ES	ES	ES		ES	ES
Flexiver27	ES	ES	0.3697	0.5548	ES		ES
Flexiver00	ES	ES	0.1295	0.1433	ES	ES	

**Tabla 22.** Comparación por análisis de varianza simple de los porcentajes disueltos de cada marca de meloxicam, se muestran valores de  $p$  al 95% de confianza, ES = diferencia estadísticamente significativa; la  $n = a 12$ , muestreo a los 45 min.

45 MIN							
	REF	Promotion47	Promotion29	Promotion24	Flexiver01	Flexiver27	Flexiver00
REF		ES	ES	ES	ES	ES	ES
Promotion47	ES		0.8845	0.709	ES	0.2167	0.3563
Promotion29	ES	0.8845		0.9069	ES	0.3551	0.5109
Promotion24	ES	0.709	0.9069		ES	0.3419	0.5172
Flexiver01	ES	ES	ES	ES		ES	ES
Flexiver27	ES	0.2167	0.3551	0.3419	ES		ES
Flexiver00	ES	0.3563	0.5109	0.5172	ES	ES	

En el análisis estadístico realizado se obtuvo que a los 5, 10 y 20 minutos hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias, podemos aceptar la hipótesis alterna para estos tiempos de muestreo; en cambio a los 30 y los 45 minutos, son más los lotes cuyas medias no presentan esta diferencia estadística, esto es de esperarse ya que los lotes cumplieron el criterio de Q, además de que a los 45 minutos la mayor cantidad de fármaco ya se encuentra disuelto.

Las medias del producto de referencia REF tienen diferencia estadísticamente significativa con las medias de los lotes de genéricos evaluados en todos los tiempos de muestreo, incluso con el lote Promotion47 con quien es similar, eso quiere decir que hay una influencia de los procesos de manufactura sobre cómo ocurre la disolución de meloxicam entre los diferentes lotes.

En lo que corresponde a los lotes del producto genérico Promotion® sólo Promotion29 y Promotion47 tienen medias iguales a partir de los 20 minutos. De lo obtenido con el producto genérico Flexiver®, las medias del lote Flexiver01 son

diferentes a las medias de los otros lotes evaluados a todos los tiempos; Flexiver27 y Flexiver00 no presentan medias iguales entre ellos en ninguno de los tiempos de muestreo, esto podría indicar que pese a que estos lotes pertenecen a la misma marca de meloxicam, el proceso de manufactura presenta variabilidades que se ven reflejadas en la disolución del fármaco.

## 5 CONCLUSIONES

Se seleccionó y adecuó un método de cuantificación por cromatografía de líquidos de alta resolución para el análisis cuantitativo de meloxicam; se realizó la validación del método analítico y éste cumple con los criterios de aceptación de las pruebas de desempeño establecidas, demostrando que es lineal, específico y exacto, por lo que puede ser empleado para la cuantificación de meloxicam en tabletas de 15 mg.

El monitoreo mediante perfiles de disolución para 2 marcas de genéricos de tabletas de 15 mg de meloxicam, arrojó que solo uno de los lotes, Promotion47, correspondiente a una marca de genéricos, es similar al producto de referencia. Entre los lotes de genérico evaluados se puede decir que hay reproducibilidad intralotes para la marca Promotion®, mientras que en el genérico Flexiver®, Flexiver27 no muestra similitud con Flexiver01, por lo tanto no hay reproducibilidad entre los lotes estudiados de esta marca de genérico.

## 6 REFERENCIAS

1. PRO MÉXICO. *Diagnóstico sectorial, sector farmacéutico*. [Internet].; 2018 [citado el 28 de Febrero de 2019]. pág. 7. Disponible en: [www.promexico.gob.mx](http://www.promexico.gob.mx).
2. Rang H, Dake M, Ritter J, Flower R. *Farmacología*. Sexta ed. Barcelona: Elsevier; 2008. pág. 226
3. Goodman & Gilman's. *Manual of Pharmacology and Therapeutics*. USA: McGraw Hill; 2008. pág. 453.
4. Rivas F. *Equipos utilizados en las pruebas de disolución, ventajas y desventajas* [Tesis de licenciatura]. [Ciudad Universitaria (México)]: Universidad Nacional Autónoma de México; 1997. págs. 4 y 6.
5. Méndez C. *Estudios de disolución para la intercambiabilidad de medicamentos: meloxicam tabletas de 7.5 mg*. [Tesis de licenciatura]. [Ciudad Universitaria (México)]: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
6. Fagiolino P. *Farmacocinética & Biofarmacia*. Uruguay: Fagiolino Sabbatani & Pietro Luigi; 2017. págs. 4 y 5.
7. Krishna R, Yu L. *Biopharmaceutics Applications in Drug Development*. USA; 2008. pág. 29, 62
8. Secretaria de salud. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. Décima ed. México: Secretaría de Salud; 2014. pags. 2046 - 2019 , 2397 - 2098.
9. FDA. *Guidance for Industry: Dissolution testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: USA*. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). [Internet].; 1997 [citado el 11 de marzo de 2019]. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/70936/download>

10. Secretaría de Salud. *NOM-177-SSA1-2013*. Diario Oficial de la Federación. [Internet].; 2013 [citado el 30 Junio de 2019]. Disponible en: [http://www.dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013](http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5314833&fecha=20/09/2013).
11. Boheringer Ingelheim. *Mobic*. guildlink. [Internet].; 2017 [citado el 23 de Junio de 2017]. Disponible en: <http://www.guildlink.com.au/gc/ws/by/pi.cfm?product=bypmobic10517>.
12. Skoog D, Holler F, Crouch S. *Principios de análisis instrumental*. Sexta ed. México: Cengage Learning; 2008. págs.816, 764.
13. Harvey D. *Modern Analytical Chemistry*. USA: McGraw Hill; 2000. pág. 578.
14. United States Pharmacopeial Convention. *Farmacopea de los Estados Unidos de America-Formulario Nacional (USP37) Edición en español*. USA: 2014. págs. 283 y 6459.
15. Vignaduzzo S, Castellano P, Kaufman T. *Development and Validation of a Dissolution Test for Meloxicam and Pridinol Mesylate from Combined Tablet Formulation*. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2010; 72(2): págs. 197-203. doi: 10.4103/0250474X.
16. Hasan S, Othman N, Surchi K. *Development of a reversed phase-hplc method for determination of meloxicam in tablet formulation and human serum*. *European Scientific Journal*. 2015; 11(9): págs. 273-283.
17. Veeragoni A, Sindgi V, Satla S. *Validated RP-HPLC with UV detection method for the estimation of meloxicam in bulk and tablet formulations*. *Scholars Research Library*. 2015; 7(6): p. 239-243.
18. Luger P, Daneck K, Engel W, Trummlitz G, Wagner K. *Structure and physicochemical properties of meloxicam, a new NSAID*. *European Journal of*

Pharmaceutical Sciences. 1996;(4): p. 175-187.

19. Morillas P, [et al.]. Guía Eurachem: la adecuación al uso de los métodos analíticos - Guía de laboratorio para la validación de métodos y temas relacionados España: Eurolab.2014. pág.12. Disponible en [www.eurachem.org](http://www.eurachem.org); 2014..
20. Secretaría de Salud. Ley General de Salud. [Internet].; 2015 [citado el 31 de Octubre de 2018]. Disponible en: [http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY\\_GENERAL\\_DE\\_SALUD.pdf](http://www.salud.gob.mx/cnts/pdfs/LEY_GENERAL_DE_SALUD.pdf).
21. COFEPRIS. Lineamientos para los medicamentos de referencia. [Internet].; 2018 [citado el 31 Julio de 2018]. Disponible en: [https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/295040/Lineamientos\\_MedRef\\_31ene2018.pdf](https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/295040/Lineamientos_MedRef_31ene2018.pdf).
22. Secretaría de salud. Reglamento de insumos para la salud. [Internet]. [citado el 31 de Octubre de 2018]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>.
23. Gallaga J, Lara M, Martínez A, Pomares H, Valencia L. Liberación de paquetes de medicamentos. COFEPRIS. 2016;; p. 4-5.
24. Remington JP. *The science and practice of pharmacy*. Vigésima primera ed. USA: Lippincot Williams & Wilkins; 2005. pág. 1018.
25. García D. AAFH. [Internet].; 2012 [citado el 28 de Agosto de 2018]. pág. 3. Disponible en: <http://www.aafhospitallaria.org.ar/red/pdf/Faltaeficacia.pdf>..
26. Dong M. *Modern HPLC for practicing scientist*. New Jersey: John Wiley & Sons Inc.; 2006. pág. 7.



## Anexo 1. Selección y adecuación del método de cuantificación por CLAR.

- Efecto de las fases móviles sobre la simetría de los picos cromatográficos.

Simetría de los picos del cromatograma de acuerdo a cada método y flujo trabajados, **DES** = diferencia estadísticamente significativa entre las medias de cada fase móvil a un flujo determinado.

Inyecciones	A 0.5 mL/min		A 0.7 mL/min	
	Fase móvil 1	Fase móvil 2	Fase móvil 1	Fase móvil 2
1	0.830	0.390	0.830	0.580
2	0.820	0.400	0.830	0.630
3	0.820	0.420	0.820	0.760
<b>Promedio</b>	0.823	0.403	0.827	0.657
$\sigma$	0.006	0.015	0.006	0.093
<b>%CV</b>	0.701	3.787	0.698	14.150
<b>¿Cumple criterio de aceptación?</b>	si	no	si	no
<b>ANOVA</b>	DES		DES	

Efecto de la fase móvil sobre el tiempo de retención

Inyecciones	A 0.5 mL/min		A 0.7 mL/min	
	Fase móvil 1	Fase móvil 2	Fase móvil 1	Fase móvil 2
1	7.064	5.079	5.029	3.600
2	7.061	5.063	5.032	3.590
3	7.061	5.049	5.031	3.586
<b>Promedio</b>	7.062	5.064	5.031	3.592
$\sigma$	0.002	0.015	0.002	0.007
<b>%CV</b>	0.025	0.296	0.030	0.201

Áreas, tiempos de retención, simetría y número de platos teóricos obtenidos al trabajar a un flujo de 1 mL/min; el cromatógrafo muestra una presión de 164 bares.

Inyección	ÁREA	TR	SIMETRÍA	# PLATOS T
1	954.09	2.52	0.84	3565
2	978.07	2.53	0.83	3404
3	970.62	2.53	0.84	3494
4	965.52	2.53	0.83	3382
5	975.55	2.52	0.81	3465
Promedio	968.77	2.53	0.83	3462
Desvets	8.51	0.01	0.01	65.43
Adecuabilidad %CV	0.88			

Áreas, tiempos de retención, simetría y número de platos teóricos obtenidos al trabajar a un flujo de 0.7 mL/min; el cromatógrafo muestra una presión de 111 bares.

Inyección	ÁREA	TR	SIMETRÍA	# PLATOS T
1	1397.98	3.56	0.81	4439
2	1390.86	3.56	0.81	4431
3	1397.12	3.56	0.82	4572
4	1389.03	3.56	0.83	4445
5	1381.38	3.56	0.83	4441
Promedio	1391.27	3.56	0.82	4465.60
Desvest	6.75	0.00	0.01	59.70
Adecuabilidad %CV	0.48			

Áreas, tiempos de retención, simetría y número de platos teóricos obtenidos al trabajar a un flujo de 0.5 mL/min; el cromatógrafo muestra una presión de 80 bares.

Inyección	ÁREA	TR	SIMETRÍA	# PLATOS T
1	1951.85	5.01	0.82	5138
2	1966.57	5.01	0.81	5001
3	1933.40	5.00	0.81	5126
4	1930.15	5.00	0.83	5112
5	1939.97	5.00	0.8	5252
Promedio	1944.39	5.00	0.814	5125.8
Desvest	14.92	0.01	0.01	89.22
Adecuabilidad %CV	0.77			

## ANEXO 2. Resultados de la validación.

Adecuabilidad para validación del sistema

Adecuabilidad	
1	920.7197
2	914.8075
3	904.4900
4	905.9288
5	895.7784
6	900.1680
Prom	906.9821
Desvest	9.27
%CV	1.02

Adecuabilidad de la validación del método con el medicamento de referencia en los dos días de trabajo.

Adecuabilidad		
	día 1	día 2
1	831.0434	826.7514
2	825.2004	822.3251
3	817.5472	824.4424
4	824.0964	827.1495
5	824.0830	823.5674
6	824.9112	827.8441
Prom	824.4803	825.3467
Desvest	4.29	2.22
%CV	0.52	0.27

Áreas correspondientes a las tres curvas de calibración del producto de referencia en el primer día de trabajo.

	Co [µg/mL]	área			Promedio	DE	CV (%)
		Curva 1	Curva 2	Curva 3			
N1	2	198.2658	207.1744	202.5389	202.6597	4.46	2.20
N2	4	402.1152	411.2828	408.5670	407.3216	4.71	1.16
N3	8	836.3672	829.5275	821.1819	829.0255	7.61	0.92
N4	16	1652.5189	1651.3481	1646.9716	1650.2795	2.92	0.18
N5	20	2071.5259	2069.7371	2067.4634	2069.5754	2.04	0.10

Áreas correspondientes a las tres curvas de calibración del producto de referencia en el segundo día de trabajo.

	Co [µg/mL]	área			Promedio	DE	CV (%)
		Curva 1	Curva 2	Curva 3			
N1	2	204.3398	201.5955	205.0747	203.6700	1.83	0.90
N2	4	409.1974	407.7093	411.4438	409.4501	1.88	0.46
N3	8	828.8102	824.7575	832.8089	828.7922	4.03	0.49
N4	16	1653.8269	1654.9515	1648.1792	1652.3192	3.63	0.22
N5	20	2087.7073	2060.9392	2073.0598	2073.9021	13.40	0.65

Adecuabilidad de la validación con el producto genérico Promotion47 en los dos días de trabajo

Adecuabilidad		
# inyecciones	Día 1	Día 2
1	911.4722	882.2167
2	896.2916	900.6187
3	892.7262	901.6384
4	889.0701	880.2208
5	882.5953	874.8212
6	885.5375	888.9893
Prom	892.9488	888.0842
Desvest	10.31	11.08
%CV	1.15	1.25

Áreas correspondientes a las tres curvas de calibración obtenidas con el producto genérico Promotion47 en el primer día de trabajo.

	Co [µg/mL]	área			Promedio	DE	CV (%)
		Curva 1	Curva 2	Curva 3			
N1	2	224.7576	224.9273	233.3822	227.6890	4.93	2.17
N2	4	445.9637	443.5667	441.8485	443.7929	2.07	0.47
N3	8	891.3439	887.8063	880.1713	886.4405	5.71	0.64
N4	16	1765.3285	1771.5604	1772.1901	1769.6930	3.79	0.21
N5	20	2215.8076	2221.1006	2227.2424	2221.3835	5.72	0.26

Áreas correspondientes a las tres curvas de calibración obtenidas con el producto genérico Promotion47 en el segundo día de trabajo.

	Co [µg/mL]	área			Promedio	DE	CV (%)
		Curva 1	Curva 2	Curva 3			
N1	2	223.4439	219.5501	214.7780	219.2573	4.34	1.98
N2	4	441.7309	445.5645	447.5347	444.9434	2.95	0.66
N3	8	886.5700	873.3360	880.2543	880.0534	6.62	0.75
N4	16	1771.9735	1775.3140	1771.2561	1772.8479	2.17	0.12
N5	20	2191.3872	2191.6067	2190.2019	2191.0653	0.76	0.03

Adecuabilidades obtenidas durante los dos días de trabajo para la validación del genérico F01.

Adecuabilidad		
# inyección	día 1	día 2
1	911.5748	910.2399
2	908.6874	897.9569
3	911.2419	898.4523
4	908.2242	900.7769
5	907.4910	885.9461
6	912.9874	892.4085
Prom	910.0345	897.6301
Desvest	2.20	8.17
%CV	0.24	0.91

Áreas correspondientes a las tres curvas de calibración obtenidas con el producto genérico Flexiver01 en el primer día de trabajo.

	Co [µg/mL]	área			Promedio	DE	CV (%)
		Curva 1	Curva 2	Curva 3			
N1	2	226.2326	216.0437	225.6934	222.6566	5.73	2.57
N2	4	450.0628	453.4459	449.7334	451.0807	2.05	0.46
N3	8	912.9874	911.4871	906.3060	910.2602	3.51	0.39
N4	16	1796.5293	1796.1117	1797.0765	1796.5725	0.48	0.03
N5	20	2261.3174	2264.5894	2273.3152	2266.4073	6.20	0.27

Áreas correspondientes a las tres curvas de calibración obtenidas con el producto genérico Flexiver01 en el segundo día de trabajo.

	Co [µg/mL]	área			Promedio	DE	CV (%)
		Curva 1	Curva 2	Curva 3			
N1	2	223.4502	227.6362	221.5736	224.2200	3.10	1.38
N2	4	450.0628	457.8073	443.6057	450.4919	7.11	1.58
N3	8	891.5807	897.1552	896.0680	894.9346	2.96	0.33
N4	16	1793.3798	1797.2058	1781.3235	1790.6364	8.29	0.46
N5	20	2246.1736	2251.2617	2243.5942	2247.0098	3.90	0.17

- Exactitud

Se muestran los porcentajes recuperados con respecto a la concentración nominal del producto de referencia.

Co. nominal [µg/mL]	% recuperado			Media	DE	% CV
	Día 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2	99.0664	100.3586	100.6153	100.0134	0.83	0.83
4	98.5355	99.5190	100.0681	99.3742	0.78	0.78
8	101.4615	100.3112	99.8619	100.5449	0.82	0.82
16	99.7783	99.8208	99.7927	99.7973	0.02	0.02
20	99.9672	100.0843	100.1458	100.0658	0.09	0.09

Porcentajes recuperados con respecto a la concentración nominal del producto de referencia de Promotion47

Co. nominal [µg/mL]	% recuperado			Media	DE	% CV
	Día 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2	99.6530	100.8716	104.4960	101.6735	2.52	2.48
4	99.9230	99.7456	99.2210	99.6299	0.37	0.37
8	100.3941	99.9675	98.9934	99.7850	0.72	0.72
16	99.6798	99.8120	99.7456	99.7458	0.07	0.07
20	100.1478	100.1266	100.3036	100.1927	0.10	0.10

Porcentajes recuperados con respecto a la concentración nominal del producto de referencia de Flexiver01

Co. nominal [µg/mL]	% recuperado			Media	DE	% CV
	Día 1					
	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2	99.4171	96.7832	100.8393	99.0132	2.06	2.08
4	99.3471	100.8539	99.8417	100.0142	0.77	0.77
8	101.0047	101.0370	100.2796	100.7737	0.43	0.42
16	99.4878	99.3906	99.2646	99.3810	0.11	0.11
20	100.2054	100.2178	100.4228	100.2820	0.12	0.12

- Reproducibilidad

Porcentajes recuperados durante los dos días de trabajo para el producto de referencia.

Co. nominal [µg/mL]	Nivel %	Porcentajes recuperados [µg/mL]						Promedio	DE	%CV
		Día 1			Día 2					
		Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2	12	99.0664	100.3586	100.6153	101.2636	99.6578	99.5756	100.0895	0.80	0.80
4	24	98.5355	99.5190	100.0681	99.6924	99.6341	99.6258	99.5125	0.51	0.52
8	48	101.4615	100.3112	99.8619	100.0920	100.2047	100.6925	100.4373	0.57	0.57
16	96	99.7783	99.8208	99.7927	99.4411	100.2542	99.5741	99.7769	0.28	0.28
20	120	99.9672	100.0843	100.1458	100.3346	99.8239	100.1809	100.0895	0.18	0.18

Porcentajes recuperados durante los dos días de trabajo para el producto genérico Promotion47.

Co. nominal [µg/mL]	Nivel %	Porcentajes recuperados [µg/mL]						Promedio	DE	%CV
		Día 1			Día 2					
		Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2	12	99.6530	100.8716	104.4960	99.1977	99.1821	96.7323	100.0221	2.57	2.57
4	24	99.9230	99.7456	99.2210	99.3316	100.9767	101.3328	100.0884	0.87	0.87
8	48	100.3941	99.9675	98.9934	100.3401	99.1164	99.9018	99.7855	0.60	0.60
16	96	99.6798	99.8120	99.7456	100.6008	100.8256	100.6405	100.2174	0.52	0.52
20	120	100.1478	100.1266	100.3036	99.5918	99.5898	99.5797	99.8899	0.34	0.34



Porcentajes recuperados durante los dos días de trabajo para el producto genérico Flexiver01.

Co. nominal [µg/mL]	Nivel %	Porcentajes recuperados [µg/mL]						Promedio	DE	%CV
		Día 1			Día 2					
		Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3			
2	12	99.4171	96.7832	100.8393	100.3891	99.6510	100.4153	99.5825	1.47	1.48
4	24	99.3471	100.8539	99.8417	100.6426	101.1023	99.7374	100.2541	0.71	0.70
8	48	101.0047	101.0370	100.2796	99.4662	99.4894	100.3352	100.2687	0.69	0.69
16	96	99.4878	99.3906	99.2646	99.9223	99.8723	99.5372	99.5791	0.26	0.27
20	120	100.2054	100.2178	100.4228	100.0978	100.1284	100.2539	100.2210	0.11	0.11

### ANEXO 3. Resultados de perfiles de disolución.

Áreas obtenidas del perfil de disolución de las 12 tabletas del producto de referencia REF de meloxicam 15 mg.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>Tableta 1</b>	382.5257	886.1877	1401.3329	1582.3170	1670.5919
<b>Tableta 2</b>	425.5072	962.4154	1333.0044	1492.0877	1597.3469
<b>Tableta 3</b>	469.1360	941.1841	1305.8179	1448.8947	1555.0239
<b>Tableta 4</b>	493.7696	972.9750	1257.6657	1391.6400	1464.0789
<b>Tableta 5</b>	476.4764	1076.8054	1331.9775	1473.0687	2181.0000
<b>Tableta 6</b>	513.7817	1023.2011	1394.5216	1559.1056	1650.6963
<b>Tableta 7</b>	479.3650	1023.8051	1403.1674	1561.5791	1645.8440
<b>Tableta 8</b>	518.6016	1055.3768	1484.9193	1662.0826	1764.4270
<b>Tableta 9</b>	399.0283	937.1177	1446.5691	1627.2393	1739.9753
<b>Tableta 10</b>	461.9291	1005.5460	1454.8221	1612.3079	1736.3843
<b>Tableta 11</b>	434.3185	1006.7339	1480.5542	1629.5725	1722.1921
<b>Tableta 12</b>	459.8255	1049.1421	1448.9249	1618.4353	1702.4020

Áreas obtenidas del perfil de disolución de las 12 tabletas del lote Promotion47.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>Tableta 1</b>	690.9778	1202.7347	1551.7130	1725.4301	1813.4877
<b>Tableta 2</b>	730.8339	1234.5566	1560.3645	1698.8220	1811.2659
<b>Tableta 3</b>	663.3081	1144.4580	1555.5087	1699.2319	1844.9039
<b>Tableta 4</b>	720.4226	1185.1633	1531.0516	1694.0300	1800.2339
<b>Tableta 5</b>	716.9957	1171.0309	1563.1141	1701.1417	1800.7938
<b>Tableta 6</b>	762.0869	1178.2905	1558.8544	1681.5895	1793.8395
<b>Tableta 7</b>	661.9928	1209.2457	1602.4468	1747.9973	1816.3033
<b>Tableta 8</b>	693.0213	1197.9050	1577.2361	1681.1287	1801.2720
<b>Tableta 9</b>	687.9470	1210.2881	1612.6926	1755.7014	1836.9700
<b>Tableta 10</b>	690.1978	1231.2352	1579.0741	1783.6491	1815.0342
<b>Tableta 11</b>	737.2119	1235.8862	1598.6334	1700.8040	1809.0275
<b>Tableta 12</b>	712.9255	1188.2052	1587.8534	1728.0291	1768.2123

Áreas obtenidas del perfil de disolución de las 12 tabletas del lote Promotion29.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>Tableta 1</b>	808.8398	1277.2190	1630.9371	1721.4336	1831.5794
<b>Tableta 2</b>	790.4422	1263.8478	1617.4967	1717.1403	1813.4182
<b>Tableta 3</b>	824.1483	1312.5344	1636.7782	1791.3366	1836.6586
<b>Tableta 4</b>	789.6364	1269.5928	1589.3044	1731.0960	1786.3345
<b>Tableta 5</b>	855.6886	1313.1086	1644.5480	1779.5289	1819.3980
<b>Tableta 6</b>	807.2269	1278.7006	1573.3607	1712.1914	1764.7300
<b>Tableta 7</b>	755.7878	1220.7371	1552.7567	1712.3627	1797.7633
<b>Tableta 8</b>	780.1771	1245.5376	1553.7467	1669.0082	1744.7190
<b>Tableta 9</b>	769.6462	1219.6525	1586.2412	1716.5710	1812.0768
<b>Tableta 10</b>	788.1411	1246.8273	1580.5670	1710.9716	1809.6366
<b>Tableta 11</b>	792.1385	1277.1615	1570.6746	2913.6953	1787.1050
<b>Tableta 12</b>	807.2276	1286.2905	1591.8818	1718.9083	1813.6871

Áreas obtenidas del perfil de disolución de las 12 tabletas del lote Promotion24.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>Tableta 1</b>	867.0521	1319.7567	1638.4518	1752.8189	1805.2747
<b>Tableta 2</b>	908.4820	1345.1754	1652.4363	1796.6151	1873.4949
<b>Tableta 3</b>	884.0091	1323.5918	1634.2588	1753.3440	1807.4181
<b>Tableta 4</b>	893.0045	1323.9127	1621.2545	1752.6836	1823.9325
<b>Tableta 5</b>	912.0539	1380.0134	1676.9236	1741.5706	1811.7286
<b>Tableta 6</b>	899.2238	1383.0403	1658.7847	1751.7537	1825.7828
<b>Tableta 7</b>	900.5186	1356.7148	1683.1261	1774.5161	1857.4476
<b>Tableta 8</b>	887.7311	1324.4412	1643.2034	1715.2554	1783.2434
<b>Tableta 9</b>	877.5191	1331.7522	1637.0094	1753.1550	1801.4583
<b>Tableta 10</b>	872.1545	1321.7781	1619.8853	1739.8119	1797.3178
<b>Tableta 11</b>	909.9832	1350.3980	1633.5725	1733.8361	1792.1401
<b>Tableta 12</b>	915.9412	1351.0643	1645.0123	1763.0231	1802.9962

Áreas obtenidas del perfil de disolución de las 12 tabletas del lote Flexiver01.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>Tableta 1</b>	577.8928	1441.1762	1824.1361	1896.8761	1942.7405
<b>Tableta 2</b>	607.4758	1511.0125	1848.4673	1914.9922	1962.9653
<b>Tableta 3</b>	493.9321	1224.4139	1783.1838	1888.2555	1957.1008
<b>Tableta 4</b>	482.7259	1283.0693	1758.9868	1887.9971	1938.3588
<b>Tableta 5</b>	802.9237	1500.4940	1787.0651	1871.5692	1896.6744
<b>Tableta 6</b>	686.7078	1317.7943	1695.9757	1781.9589	1829.5636
<b>Tableta 7</b>	554.8284	1354.5026	1773.0918	1831.9668	1857.6581
<b>Tableta 8</b>	670.5901	1418.3949	1803.4697	1900.5131	1932.7285
<b>Tableta 9</b>	433.2990	1132.3381	1658.4021	1764.8008	1825.3276
<b>Tableta 10</b>	639.8120	1363.6768	1775.5381	1903.0704	1906.8313
<b>Tableta 11</b>	449.7409	1157.1443	1764.0656	1889.3844	1923.1652
<b>Tableta 12</b>	616.0277	1305.0098	1649.6852	1760.6034	1799.5553

Áreas obtenidas del perfil de disolución de las 12 tabletas del lote Flexiver27.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>Tableta 1</b>	999.6219	1440.1486	1639.1681	1705.6173	1732.6690
<b>Tableta 2</b>	1056.9884	1517.5212	1692.0780	1750.2075	1788.2860
<b>Tableta 3</b>	1118.3799	1535.2948	1714.8970	1785.2647	1806.2371
<b>Tableta 4</b>	1131.3073	1534.5725	1691.8788	1738.0975	1786.0148
<b>Tableta 5</b>	1062.2235	1474.8986	1634.0795	1701.2177	1723.1766
<b>Tableta 6</b>	1118.8977	1498.4785	1666.8242	1733.1021	1782.0342
<b>Tableta 7</b>	1065.6528	1491.4382	1706.5453	1736.7244	1758.4985
<b>Tableta 8</b>	1045.0709	1476.0902	1648.3004	1706.5502	1725.5209
<b>Tableta 9</b>	1091.6301	1539.3314	1728.8921	1801.9152	1856.5751
<b>Tableta 10</b>	1040.1141	1502.6404	1691.0147	1734.2627	1789.4364
<b>Tableta 11</b>	1048.8760	1411.4799	1578.0783	1621.0729	1660.8290
<b>Tableta 12</b>	1072.9653	1494.6669	1670.7679	1731.9888	1763.7033

Áreas obtenidas del perfil de disolución de las 12 tabletas del lote Flexiver00.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
<b>Tableta 1</b>	968.9141	1488.6808	1685.0593	1751.3486	1762.0000
<b>Tableta 2</b>	489.5054	1301.3825	1748.4086	1839.3680	1892.9888
<b>Tableta 3</b>	643.1128	1310.9775	1618.0366	1689.9329	1779.9880
<b>Tableta 4</b>	790.7765	1405.1198	1671.4330	1780.8256	1818.8025
<b>Tableta 5</b>	816.0994	1447.5043	1714.1598	1793.9871	1813.2647
<b>Tableta 6</b>	874.6171	1414.4070	1679.8998	1761.8184	1742.7961
<b>Tableta 7</b>	956.8449	1428.4287	1625.1688	1675.7787	1716.7380
<b>Tableta 8</b>	997.6495	1478.4032	1631.4856	1725.8221	1776.2927
<b>Tableta 9</b>	754.6358	1409.5680	1652.7946	1757.4774	1729.3378
<b>Tableta 10</b>	967.2442	1415.1838	1606.4323	1667.0195	1674.9950
<b>Tableta 11</b>	977.4119	1508.6078	1716.6834	1760.7666	1790.1157
<b>Tableta 12</b>	812.3701	1410.2764	1668.4342	1725.1510	1761.6111

Porcentajes de meloxicam disuelto obtenidos para el producto de referencia REF.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
Tableta 1	20.87	47.21	74.01	83.37	87.91
Tableta 2	23.13	51.21	70.49	78.72	84.13
Tableta 3	25.43	50.12	69.08	76.48	81.94
Tableta 4	26.72	51.79	66.59	73.52	77.25
Tableta 5	25.81	57.21	70.48	77.78	*
Tableta 6	27.58	54.30	73.67	82.20	86.93
Tableta 7	25.30	54.66	75.01	83.46	87.93
Tableta 8	27.43	56.38	79.41	88.86	94.29
Tableta 9	20.94	49.96	77.29	86.92	92.90
Tableta 10	24.35	53.67	77.77	86.17	92.75
Tableta 11	22.86	53.73	79.14	87.09	92.00
Tableta 12	24.24	56.02	77.46	86.50	90.96
<b>Promedio</b>	<b>24.55</b>	<b>53.02</b>	<b>74.20</b>	<b>82.59</b>	<b>88.09</b>
<b>Desvest</b>	<b>2.27</b>	<b>3.01</b>	<b>4.23</b>	<b>4.91</b>	<b>5.28</b>
<b>%CV</b>	<b>9.24</b>	<b>5.67</b>	<b>5.71</b>	<b>5.95</b>	<b>6.00</b>

La tabla anterior, para la tableta número cinco al tiempo de 45 minutos se colocó un asterisco (\*) para representar un valor aberrante el cual es igual a 114.1838 %; se quitó del grupo de datos debido a que afectaba el % CV que debe ser menor que el 10 %, para esto se realizó análisis de varianza con la finalidad de ver el

efecto en las medias cuando se excluye dicho valor del grupo de datos, el análisis estadístico con un 95 % de confianza arrojó que no hay diferencia estadísticamente significativa entre las medias cuando se quita el valor aberrante puesto que el valor de P es mayor que 0.05.

**Tabla ANOVA para Tiempo de 45 min por condición**

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
Entre grupos	27.1422	1	27.1422	0.48	0.4952
Intra grupos	1182.8	21	56.3237		
Total (Corr.)	1209.94	22			

Porcentajes disueltos de las 12 unidades del producto genérico **P47**.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
Tableta 1	36.59	63.51	81.76	90.79	95.34
Tableta 2	38.70	65.19	82.23	89.43	95.24
Tableta 3	35.13	60.43	81.93	89.40	96.93
Tableta 4	38.15	62.59	80.68	89.15	94.65
Tableta 5	37.97	61.85	82.35	89.53	94.68
Tableta 6	40.35	62.24	82.14	88.53	94.33
Tableta 7	35.06	63.84	84.40	91.97	95.50
Tableta 8	36.70	63.25	83.09	88.49	94.70
Tableta 9	36.43	63.90	84.95	92.38	96.58
Tableta 10	36.55	65.00	83.19	93.83	95.46
Tableta 11	39.04	65.26	84.23	89.55	95.14
Tableta 12	37.75	62.75	83.65	90.94	93.01
<b>Promedio</b>	<b>37.37</b>	<b>63.32</b>	<b>82.88</b>	<b>90.33</b>	<b>95.13</b>
Desvest	1.58	1.46	1.26	1.67	1.02
<b>%CV</b>	<b>4.23</b>	<b>2.30</b>	<b>1.52</b>	<b>1.85</b>	<b>1.07</b>

Porcentajes disueltos de las 12 unidades del producto genérico **P29**.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
Tableta 1	43.17	68.39	87.32	92.14	97.97
Tableta 2	42.18	67.66	86.59	91.90	96.99
Tableta 3	44.00	70.29	87.65	95.88	98.28
Tableta 4	42.14	67.97	85.09	92.63	95.56
Tableta 5	45.71	70.33	88.08	95.26	97.37
Tableta 6	43.09	68.47	84.24	91.63	94.41
Tableta 7	39.38	63.60	80.80	89.02	93.39
Tableta 8	40.65	64.90	80.86	86.80	90.68
Tableta 9	40.10	63.55	82.54	89.25	94.14
Tableta 10	41.07	64.97	82.26	88.97	94.03
Tableta 11	41.28	66.55	81.75	*	93.23
Tableta 12	42.07	67.03	82.86	89.40	94.26
<b>Promedio</b>	<b>42.07</b>	<b>66.98</b>	<b>84.17</b>	<b>91.17</b>	<b>95.03</b>
Desvest	1.76	2.33	2.70	2.79	2.26
<b>%CV</b>	<b>4.18</b>	<b>3.48</b>	<b>3.21</b>	<b>3.06</b>	<b>2.38</b>

En la tabla anterior también muestra un asterisco (\*) que representa un valor aberrante igual a 150.9359 %, el procedimiento fue el mismo que en el lote de referencia M24, el análisis de varianza en este caso arrojó también una p mayor que 0.05, lo cual indica que al quitar el valor aberrante no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las medias considerando o quitando dicho valor.

**Tabla ANOVA para T 30 min por Condición**

<i>Fuente</i>	<i>Suma de Cuadrados</i>	<i>Gl</i>	<i>Cuadrado Medio</i>	<i>Razón-F</i>	<i>Valor-P</i>
Entre grupos	142.351	1	142.351	0.87	0.3612
Intra grupos	3430.16	21	163.341		
Total (Corr.)	3572.51	22			

Porcentajes disueltos de las 12 unidades del producto genérico **P24**.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
Tableta 1	45.82	69.49	86.07	91.98	94.68
Tableta 2	48.00	70.84	86.81	94.27	98.22
Tableta 3	46.71	69.70	85.85	92.01	94.79
Tableta 4	47.19	69.72	85.18	91.98	95.64
Tableta 5	48.19	72.66	88.10	91.44	95.05
Tableta 6	47.51	72.81	87.15	91.96	95.76
Tableta 7	47.15	70.95	87.89	92.60	96.86
Tableta 8	46.48	69.27	85.80	89.52	93.01
Tableta 9	45.95	69.65	85.48	91.47	93.95
Tableta 10	45.67	69.12	84.59	90.77	93.72
Tableta 11	47.65	70.63	85.32	90.49	93.48
Tableta 12	47.96	70.66	85.91	92.00	94.05
<b>Promedio</b>	<b>47.02</b>	<b>70.46</b>	<b>86.18</b>	<b>91.71</b>	<b>94.93</b>
Desvest	0.89	1.23	1.09	1.17	1.50
<b>%CV</b>	<b>1.89</b>	<b>1.75</b>	<b>1.26</b>	<b>1.27</b>	<b>1.58</b>

Porcentaje disueltos obtenidos con el lote **F01**.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
Tableta 1	30.50	76.69	97.06	100.91	103.32
Tableta 2	32.09	80.43	98.38	101.90	104.42
Tableta 3	25.99	65.06	94.79	100.35	103.97
Tableta 4	25.38	68.20	93.52	100.34	102.99
Tableta 5	42.61	79.93	95.17	99.64	100.96
Tableta 6	36.36	70.12	90.24	94.78	97.29
Tableta 7	29.26	72.04	94.31	97.42	98.78
Tableta 8	35.49	75.50	95.98	101.11	102.81
Tableta 9	22.72	60.12	88.11	93.73	96.92
Tableta 10	33.83	72.56	94.47	101.21	101.41
Tableta 11	23.61	61.45	93.74	100.37	102.14
Tableta 12	32.55	69.41	87.75	93.62	95.66
<b>Promedio</b>	<b>30.87</b>	<b>70.96</b>	<b>93.63</b>	<b>98.78</b>	<b>100.89</b>
Desvest	5.86	6.61	3.32	3.07	2.99
<b>%CV</b>	<b>18.99</b>	<b>9.31</b>	<b>3.55</b>	<b>3.11</b>	<b>2.96</b>



Porcentajes disueltos obtenidos con el lote **F27**.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
Tableta 1	53.50	77.22	87.87	91.41	92.84
Tableta 2	56.61	81.40	90.74	93.84	95.85
Tableta 3	59.93	82.37	91.99	95.73	96.84
Tableta 4	60.63	82.34	90.76	93.22	95.76
Tableta 5	56.89	79.11	87.63	91.20	92.36
Tableta 6	59.96	80.39	89.40	92.93	95.52
Tableta 7	56.77	79.24	90.53	92.10	93.23
Tableta 8	55.68	78.42	87.46	90.50	91.49
Tableta 9	58.15	81.78	91.72	95.54	98.37
Tableta 10	55.41	79.82	89.71	91.97	94.83
Tableta 11	55.88	75.02	83.76	86.00	88.07
Tableta 12	57.16	79.41	88.66	91.85	93.50
<b>Promedio</b>	<b>57.21</b>	<b>79.71</b>	<b>89.19</b>	<b>92.19</b>	<b>94.06</b>
Desvest	2.12	2.18	2.30	2.54	2.75
<b>%CV</b>	<b>3.70</b>	<b>2.73</b>	<b>2.58</b>	<b>2.76</b>	<b>2.92</b>

Porcentajes de meloxicam disueltos con el lote **F00**.

<b>Tiempo</b>	<b>5</b>	<b>10</b>	<b>20</b>	<b>30</b>	<b>45</b>
Tableta 1	51.23	78.99	89.43	92.93	93.49
Tableta 2	25.47	68.84	92.59	97.40	100.21
Tableta 3	33.72	69.40	85.71	89.51	94.24
Tableta 4	41.65	74.48	88.62	94.40	96.40
Tableta 5	43.02	76.75	90.91	95.13	96.14
Tableta 6	46.16	75.00	89.10	93.43	92.43
Tableta 7	51.16	76.51	87.03	89.72	91.89
Tableta 8	53.36	79.21	87.40	92.41	95.08
Tableta 9	40.22	75.44	88.44	94.01	92.52
Tableta 10	51.72	75.80	86.03	89.25	89.67
Tableta 11	52.27	80.83	91.95	94.30	95.85
Tableta 12	43.34	75.49	89.29	92.31	94.24
<b>Promedio</b>	<b>44.44</b>	<b>75.56</b>	<b>88.88</b>	<b>92.90</b>	<b>94.35</b>
Desvest	8.48	3.57	2.17	2.46	2.70
<b>%CV</b>	<b>19.09</b>	<b>4.72</b>	<b>2.44</b>	<b>2.64</b>	<b>2.86</b>