

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN PARA LA
INTERCAMBIABILIDAD DE MEDICAMENTOS:
MELOXICAM TABLETAS DE 7.5 MG**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA
PRESENTA**

MARÍA ESTHER MÉNDEZ CARMONA



MÉXICO, D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente	Dra. Inés Fuentes Noriega
Vocal	M en C. Sofía Margarita Rodríguez Alvarado
Secretario	M en C. Juan Manuel Rodríguez
Primer suplente	M en C. Ricardo Rodríguez Sáenz
Segundo suplente	M en C. Blanca Estela Rivero Cruz

Sitio donde se desarrollo el tema:

Laboratorio 113, Conjunto E, Departamento de Farmacia, Facultad de Química UNAM.

Asesor

M en C. Juan Manuel Rodríguez

Supervisor técnico

M en C. Kenneth Rubio Carrasco

Sustentante

María Esther Méndez Carmona

AGRADEZCO

Sinceramente al M. en C. Juan Manuel por compartir sus conocimientos y darme la oportunidad de ser su tesista ya que este tema fue el vínculo a mi desempeño profesional y porque valoro profundamente que haya mantenido su apoyo para cumplir con el compromiso adquirido tiempo atrás.

A mi asesora Kenneth por el apoyo técnico pero sobre todo por ser una muestra de solidaridad incondicional por su ayuda y motivación que trascendió las aulas. Gracias por la calidad de persona.

A mis sinodales Margarita e Inés por el tiempo, comentarios y por su disposición para la revisión de la tesis.

Agradezco a la UNAM por ser esa noble institución que me permitió formar parte de ella desde la preparatoria brindandome así la oportunidad de superarme académicamente, gracias por permitirme ser universitario para lo cual el título no es el fin de un ciclo es mas bien reforzar el compromiso y los valores adquiridos durante mi estancia en la UNAM.

DEDICATORIAS.

Mami te dedico este trabajo por tu apoyo incondicional porque aun cuando no entendieras mi carrera siempre me alentaste a seguir. Gracias por tu consuelo en esas noches difíciles, por tus cuidados después de mis desveladas gracias por no dejarte rendir, por ocultar tus penas y tus preocupaciones para que yo no me detuviera. Gracias por celebrar mis triunfos grandes o pequeños. Te admiro tanto que a veces quisiera parecerme un poquito a ti. Este trabajo es más tuyo que mío. Perdón por la demora.

A mi papá[†] que se fue al inicio de mis estudios, pero creo que le hubiera dado gusto que fuera profesionista.

A mis hermanas Luisa, Paty, Laura, Anayeli y mi hermano Saulito, a mis cuñados y sobrinos que tampoco me entendían pero me apoyaban. (Espero que mis sobrinos también sean universitarios). A mis amigos de las diferentes etapas de mi vida, a Fátima, Belén, Yareni, Sandy y Mary.

Gracias Poncho por compartir conmigo una vida que es un suspiro. Gracias por tu comprensión y amor. Gracias por tus enojos. Gracias por tus sonrisas. Gracias por estar conmigo en las buenas y en las malas e insistir en mi título. Gracias porque crecimos tanto como personas que ahora somos 3. A ti Chofis-Choforo.

Indudablemente debe de haber una luz que nos guía en la vida y debe de ser DIOS.

Pasatiempo

Cuando éramos niños
los viejos tenían como treinta
un charco era un océano
la muerte lisa y llana
no existía.

Luego cuando muchachos
los viejos eran gente de cuarenta
un estanque un océano
la muerte solamente
una palabra.

Ya cuando nos casamos
los ancianos estaban en cincuenta
un lago era un océano
la muerte era la muerte
de los otros.

Ahora veteranos
ya le dimos alcance a la verdad
el océano es por fin el océano
pero la muerte empieza a ser
la nuestra.

Mario Benedetti.



Índice general	Página
Índice general	1
Índice de tablas	3
Índice de figuras.....	6
Abreviaturas.....	8
Introducción.....	9
Generalidades.....	12
Etapas de la actividad terapéutica.....	13
Disolución.....	15
Factores que afectan la velocidad de disolución.....	18
Importancia de las pruebas de disolución.....	19
Clasificación biofarmacéutica.....	20
Aspectos regulatorios.....	21
Antecedentes de los medicamentos Gi en México.....	28
Monografía del fármaco.....	31
Objetivos.....	34
Metodología.....	36
Materiales y equipo.....	37
Reactivos.....	37
Validación del método analítico.....	40
Validación del sistema.....	40
Linealidad del sistema.....	40
Precisión del sistema.....	41
Validación del método.....	41
Linealidad del método.....	41
Exactitud.....	41
Precisión.....	41
Repetibilidad.....	41
Reproducibilidad.....	41



Estabilidad de la solución de referencia.....	42
Influencia del filtro.....	42
Selectividad del método.....	42
Perfiles de disolución.....	43
Condiciones de disolución.....	43
Evaluación de perfiles de disolución.....	43
Resultados	46
Resultados de la validación.....	47
Linealidad del sistema.....	47
Precisión del sistema.....	48
Selectividad del método.....	48
Influencia del filtro.....	50
Linealidad del método.....	50
Exactitud, repetibilidad y reproducibilidad del método.....	53
Estabilidad de la solución de Meloxicam.....	59
Estabilidad de la solución estándar de referencia de Meloxicam.....	60
Perfiles de disolución.....	60
Discusión de resultados	68
Conclusiones	76
Apéndice i Resultados de validación	78
Apéndice ii Por ciento disuelto por proveedor	82
Apéndice iii Análisis de Varianza	88
Referencias	100



Tabla	Nombre	Página
1	Elementos requeridos para validación de ensayos.....	25
2	Composición de programa de medicamentos GI (2005).....	29
3	Medicamentos evaluados y claves de estudio.....	38
4	Preparación de la Curva para linealidad del sistema.....	39
5	Curva de calibración para el Método de Estándar Adicionado.....	40
6	Linealidad del sistema.....	47
7	Precisión del Sistema.....	48
8	Selectividad del método.....	48
9	Influencia del filtro.....	50
10	Linealidad del método de los productos evaluados.....	50
11	Exactitud del método en el medicamento INV1.....	54
12	Repetibilidad del método en el medicamento INV1.....	54
13	Reproducibilidad del método en el medicamento INV1.....	54
14	Exactitud del método en el medicamento GM1.....	55
15	Repetibilidad del método en el medicamento GM1.....	55
16	Reproducibilidad del método en el medicamento GM1.....	55
17	Exactitud del método en el medicamento SM.....	56
18	Repetibilidad del método en el medicamento SM1.....	56
19	Reproducibilidad del método en el medicamento SM1.....	56
20	Exactitud del método en el medicamento GB1.....	57
21	Repetibilidad del método en el medicamento en GB1.....	57
22	Reproducibilidad del método en el medicamento en GB1.....	57
23	Exactitud del método en el medicamento GR1.....	58
24	Repetibilidad del método en el medicamento en GR1.....	58
25	Repetibilidad del método en el medicamento GR1.....	58
26	Estabilidad de los medicamentos INV1 y GB1 en solución.....	59
27	Estabilidad de los medicamentos SM1 y GR1 en solución.....	59
28	Estabilidad de los medicamento GM1 en solución.....	60



29	Estabilidad de la solución estándar de Meloxicam 3 µg/ml.....	60
30	Promedio, desviación estándar, % del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del % disuelto del INV1 e INV2.....	61
31	Promedio, desviación estándar, % del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del % disuelto del INV3	61
32	Promedio, desviación estándar, % del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del % disuelto del GM1 e GM2.....	62
33	Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del GM3.....	62
34	Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del SM1 y SM2.....	63
35	Promedio, desviación estándar por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto de SM3.....	63
36	Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del GB1 y GB2.....	64
37	Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto de GB3.....	64
38	Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del GR1 y GR2.....	65
39	Valores de f2.....	71
40	Anova.....	74
41	Linealidad del sistema.....	79
42	Linealidad del método en INV1.....	79
43	Linealidad del método en GM1.....	80
44	Linealidad del método en SM1.....	80
45	Linealidad del método en GB1.....	81
46	Linealidad del método en GR1.....	81
47	Por ciento disuelto de los medicamentos INV1, INV2 e INV3.....	83
48	Por ciento disuelto de los medicamentos GM1, GM2 y GM3.....	84
49	Por ciento disuelto de los medicamentos SM1, SM2 y SM3.....	85



50	Por ciento disuelto de los medicamentos GB1, GB2 y GB3.....	86
51	Por ciento disuelto de los medicamentos GR1 y GR2.....	87
52	Análisis de Varianza para disuelto_5 - Suma de Cuadrados Tipo III.....	89
53	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para disuelto_5 con intervalos de confianza del 95.0%.....	90
54	Análisis de Varianza para disuelto_10 - Suma de Cuadrados Tipo III....	91
55	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para disuelto_10 con intervalos de confianza del 95.0%.....	91
56	Análisis de Varianza para Disuelto 15 - Suma de Cuadrados Tipo III....	92
57	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 15 con intervalos de confianza del 95.0%.....	92
58	Análisis de Varianza para Disuelto_20 - Suma de Cuadrados Tipo II....	93
59	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto_20 con intervalos de confianza del 95.0%.....	93
60	Análisis de Varianza para Disuelto 25 - Suma de Cuadrados Tipo III....	94
61	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 25 con intervalos de confianza del 95.0%.....	94
62	Análisis de Varianza para Disuelto 30 - Suma de Cuadrados Tipo III....	95
63	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 30 con intervalos de confianza del 95.0%.....	95
64	Análisis de Varianza para Disuelto 35 - Suma de Cuadrados Tipo III....	96
65	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 35 con intervalos de confianza del 95.0%.....	96
66	Análisis de Varianza para Disuelto 40 - Suma de Cuadrados Tipo III....	97
67	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 40 con intervalos de confianza del 95.0%.....	97
68	Análisis de Varianza para Disuelto 45 - Suma de Cuadrados Tipo III....	98
69	Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 45 con intervalos de confianza del 95.0%.....	98



Figura	Título	Página
1	Etapas consecutivas involucradas en la manifestación de la actividad terapéutica de un medicamento.....	13
2	Etapas de la biofarmacia.....	14
3	Perfil de disolución típico por ciento disuelto de fármaco en función del tiempo.....	17
4	Criterio de decisión para pruebas de intercambiabilidad.....	23
5	Aparatos de disolución USP.....	27
6	Pruebas de intercambiabilidad de productos susceptibles de incorporarse al catalogo de Medicamentos GI.....	29
7	Estructura química del Meloxicam.....	31
8	Gráfica de linealidad del Sistema (Promedio).....	47
9	Espectro de absorción de estándar de Meloxicam y medicamentos INV1, SM1 y GR1.....	49
10	Espectro de absorción de estándar de Meloxicam y medicamentos GM1 y GB1.....	49
11	Gráfica de linealidad del método en INV1. La ecuación corresponde a la recta promedio de INV1.....	51
12	Gráfica de linealidad del método en GM1. La ecuación corresponde a la recta promedio de GM1.....	51
13	Gráfica de linealidad del método en SM1. La ecuación corresponde a la recta promedio de SM1.....	52
14	Gráfica de linealidad del método en GB1. La ecuación corresponde a la recta promedio de GB1.....	52
15	Gráfica de linealidad del método en GR1. La ecuación corresponde a la recta promedio de GR1.....	53
16	Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de GM contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1).....	66
17	Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de SM contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1).....	66



18	Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de GB contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1).....	67
19	Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de GR contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1).....	67

**ABREVIATURAS**

Genéricos intercambiables	GI
Buenas Prácticas de Manufactura	BPM
Buenas Prácticas de Laboratorio	BPL
Comisión Federal de Protección Contra Riesgos Sanitarios	COFEPRIS
Norma Oficial Mexicana que establece las pruebas y Procedimientos para demostrar que un medicamento es Intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros autorizados que realicen las pruebas	NOM-177-SSA1-1998
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos	FEUM
The United States Pharmacopeia	USP
Reglamento de Insumos para la Salud	RIS
Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	BCS
Correlación <i>in vitro</i> – <i>in vivo</i>	IVIVC
Factor de Similitud	f2
Medicamento Innovador	INV
Medicamento de Prueba Genérico Intercambiable	GM
Segundo Medicamento de Prueba Genérico Intercambiable	GB
Tercer Medicamento de Prueba Genérico Intercambiable	GR
Medicamento de prueba Genérico	SM



INTRODUCCIÓN



INTRODUCCIÓN

Los medicamentos genéricos intercambiables (GI) son resultado de la acción conjunta de la Secretaría de Salud y el Consejo General de Salubridad, y constituyen una alternativa para mejorar el acceso a los medicamentos que la población necesita y esto con la finalidad de que los precios de medicamentos fueran accesibles sin sacrificar por ello la calidad de los mismos.

Los medicamentos genéricos, así como los medicamentos de marca innovadora y los similares (genéricos de marca) deben ser examinados desde una perspectiva de la calidad y no solamente desde el concepto de intercambiabilidad. Uno de los principales requisitos para asegurar la calidad es el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Manufactura (BPM), no obstante además deben seguirse las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL), de almacenamiento, de distribución, etc., para poder así garantizar la calidad en todas las fases de suministro y garantizar la eficacia y seguridad del paciente.

A diferencia de las pruebas de disolución farmacopeicas, en las cuales se cuantifica la cantidad disuelta de un fármaco a un determinado tiempo y en condiciones experimentales establecidas, los perfiles de disolución consisten en cuantificar la cantidad disuelta de un fármaco a través del tiempo y bajo condiciones experimentales establecidas. De esta manera es posible obtener información acerca de la velocidad de disolución del fármaco, la cual esta relacionada con la actividad terapéutica.

Ya que la equivalencia farmacéutica no implica necesariamente bioequivalencia, pues diferencias en los excipientes o el proceso de fabricación, o ambos, pueden determinar que productos equivalentes desde el punto de vista farmacéutico difieran en cuanto a la disolución y por consecuencia en la absorción.¹

La Comisión Federal de Protección Contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) considera los perfiles (pruebas) de disolución como una de las pruebas de intercambiabilidad (prueba tipo B), para considerar a un medicamento como GI.



Esta prueba, según la NOM-177-SSA1-1998 se realiza en un solo lote de estudio, asumiendo que todos los lotes se elaboran de manera reproducible. ^(2,3)

Nosotros decidimos estudiar al Meloxicam, el cual está dentro de la lista de medicamentos susceptibles de incorporarse al catalogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. La prueba que requiere para acreditarse como GI, es la tipo C, es decir requiere prueba de Bioequivalencia, no obstante consideramos evaluar los perfiles de disolución de diferentes proveedores y diferentes lotes ya que comercialmente era posible adquirirlo en la modalidad de Genérico, alternativa farmacéutica, Genérico intercambiable y como medicamento innovador y sobretodo en el caso de los dos primeros en los que no se ha comprobado su bioequivalencia y que factores tales como las características fisicoquímicas del ingrediente activo, factores de formulación, factores de empaque y almacenamiento, etc; pueden afectar la velocidad de disolución y por ende la biodisponibilidad de formas de dosificación sólidas. ^(4,5)



GENERALIDADES



ETAPAS DE LA ACTIVIDAD TERAPÉUTICA

El empleo de principios activos con fines terapéuticos o en farmacoterapia, tiene como objetivo lograr una respuesta terapéutica en el organismo. Esta actividad observada después de la administración de un medicamento, es el resultado de una serie de fenómenos o etapas consecutivas, las cuales están en función tanto del fármaco por sí mismo, como del individuo al que se administra. Estas etapas generales son: Biofarmacéuticas, Farmacocinéticas, y Farmacodinámicas. (Figura 1).⁽⁶⁾

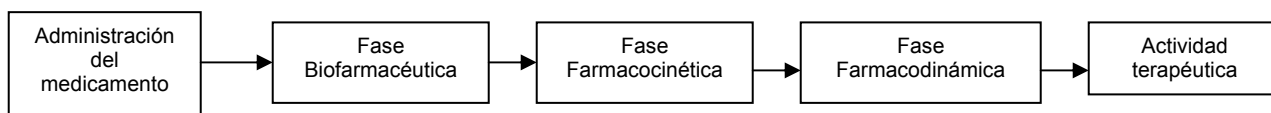


Figura 1. Etapas consecutivas involucradas en la manifestación de la actividad terapéutica de un medicamento

La Biofarmacia es el estudio de la relación entre algunas propiedades físicas y químicas de un principio activo, de su forma de dosificación (medicamento), y de la respuesta biológica observada después de su administración al ser humano o a animales. La meta de los estudios biofarmacéuticos, es utilizar esta información para optimizar la respuesta biológica a los medicamentos (optimizar el tratamiento terapéutico).⁽⁶⁾

La farmacocinética es la descripción cuantitativa de la rapidez con que avanzan los diversos pasos en la disposición del fármaco, éstos son: 1. Absorción del fármaco que le permite llegar al sistema circulatorio general; 2. Distribución a diversos órganos y tejidos, y 3. Eliminación por biotransformación y excreción.⁽⁸⁾

En tanto que la Farmacodinamia estudia los efectos bioquímicos y fisiológicos de los medicamentos, su mecanismo de acción y la correlación entre las acciones y efectos de los medicamentos y la estructura química, aunque hay autores que consideran el estudio de la relación estructura química-actividad farmacológica una ciencia independiente denominada “química farmacéutica”.⁽⁹⁾



La biofarmacia puede estar descrita por tres etapas: Liberación, disolución y absorción del principio activo. (Figura 2)

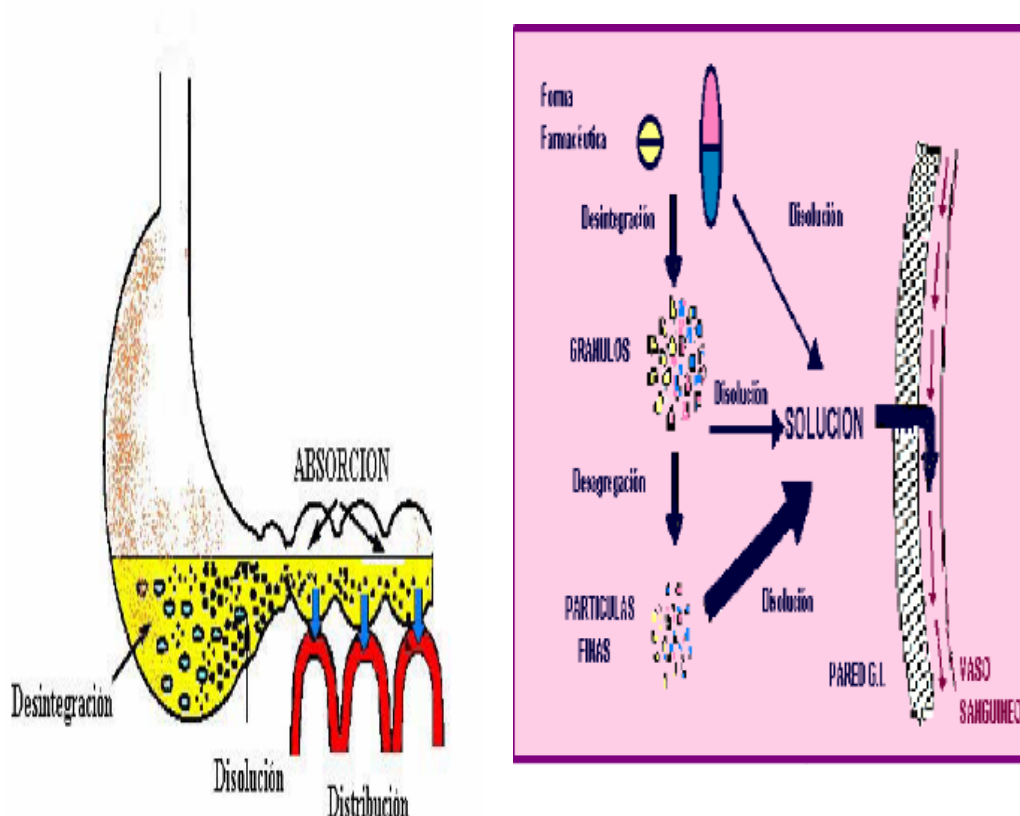
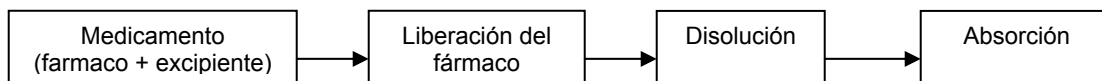


Figura 2. Etapas de la biofarmacia.

La liberación del principio activo consiste en que las sustancias químicas llamadas excipientes contenidas en la forma farmacéuticas, no interfieran en el proceso de paso del fármaco hacia los fluidos biológicos del sitio en que fue depositado el medicamento. Por tanto, la liberación puede ser más o menos compleja según el tipo de forma farmacéutica y lugar de administración. ⁽⁶⁾



La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad entre ambas especies moleculares. ⁽¹¹⁾

Absorción. Se denomina absorción al paso de un fármaco desde el exterior al medio interno. Se puede considerar esquemáticamente al organismo como un conjunto de órganos y tejidos separados del mundo exterior por la piel y las mucosas (digestiva, ocular, respiratoria, urogenital, etcétera). Los medicamentos se ponen en contacto con los elementos sobre los que actúan atravesando la piel o las mucosas, o por efracción de estos revestimientos. En el primer caso la absorción es inmediata o indirecta y en el segundo, directa o inmediata. ⁽⁹⁾

DISOLUCIÓN

En el caso de la disolución sólido en líquido, el producto a disolver (sólido) pasa al disolvente para dar origen a una solución (dispersión molecular homogénea). Lo anterior involucra una transferencia de masa o materia, generalmente a través de un proceso de difusión. Esto también puede expresarse a través del término “*velocidad de corte*” en la interfase, es decir de la *dinámica de la renovación del área de contacto entre el sólido y el líquido*. ⁽¹⁰⁾

El aspecto cuantitativo del fenómeno, se expresa a través de modelos matemáticos que incluyen una constante de velocidad de disolución. La cuantificación de los cambios de concentración del sólido en la solución respecto al tiempo, representa un proceso cinético denominado “*velocidad de disolución*”. Este proceso está caracterizado por una constante de velocidad que puede ser de orden diverso, (cero, primero o segundo) según el modelo o tipo de cinética que se haya presentado. ⁽¹⁰⁾

En biofarmacia, generalmente se manejan dos términos relacionados con la disolución de un sólido en líquido. Uno de ellos es el de velocidad intrínseca de disolución y se refiere a las características de disolución de un fármaco puro, en condiciones de superficie constante.



El segundo término, es el de velocidad aparente global de disolución, el cual se aplica al proceso de disolución de fármacos contenidos en un medicamento, sin considerar la superficie constante del sólido. ⁽¹¹⁾

Esta disolución aparente puede ser caracterizada por una constante de velocidad de disolución, k . Esta constante representa la “velocidad de corte” entre el sólido y el disolvente, es decir, la velocidad a la cual el disolvente limpio o fresco entra en contacto con la superficie del sólido. Esta velocidad de corte o de renovación de interfase, está a su vez, en función de diversas variables que deben ser controladas, a fin de obtener procesos y datos de disolución, reproducibles y veraces.

Las variables que influyen en la velocidad de corte entre soluto y disolvente y por lo tanto en la velocidad aparente de disolución son:

- ❖ Patrón de flujo del disolvente
- ❖ Viscosidad y tensión superficial del disolvente
- ❖ Gases disueltos en el disolvente

A su vez el patrón de flujo (laminar o turbulento), está en función de

- ❖ Geometría del recipiente que contiene el medio de disolución
- ❖ Geometría y velocidad del aditamento agitador del medio y
- ❖ Calibración geométrica al milímetro del equipo de disolución (disolutor) en conjunto

El patrón de flujo del disolvente, puede ser modificado por la distribución, tamaño y densidad de las partículas en el medio de disolución, y estos factores a su vez, están en función de las propiedades fisicoquímicas de las materias primas, del proceso (y/o reproceso) de fabricación y edad de la forma farmacéutica. ^(6, 5, 12)

Para determinar la velocidad de disolución de fármacos de preparados sólidos en condiciones estandarizadas, deben considerarse diversos procesos fisicoquímicos. Éstos incluyen características de humidificación de los preparados sólidos, la capacidad de penetración del medio de disolución en los preparados, el proceso de hinchamiento, la desintegración y la desagregación.

Cartensen¹³ explicó que la humidificación de la superficie de los preparados sólidos controla el acceso de líquido hacia la superficie del sólido y muchas veces,



es el factor limitante en el proceso de disolución. La velocidad de humidificación depende directamente de la tensión superficial en la interfase (tensión interfásica) y del ángulo de contacto, entre la superficie del sólido y el líquido. Una vez que el preparado sólido se ha desintegrado en gránulos o agregados, las características de penetración desempeñan un papel primario en el proceso de desagregación. Una vez que se produce la desagregación y dislocación, las partículas del fármaco quedan expuestas al medio de disolución y la disolución tiene lugar.

La forma más adecuada para establecer las características de disolución de un fármaco a partir del medicamento que lo contienen, es a través de un *perfil de disolución*. Para establecerlo se requieren suficientes tiempos de muestreo del medio de disolución a través del tiempo de prueba, hasta alcanzar prácticamente el cien por ciento de fármaco disuelto y también desde luego el suficiente número de repeticiones en cada punto. Asimismo, se deberá trabajar en condiciones de sumidero^(a) o de baja concentración y de no reactividad química^(b).⁽¹¹⁾

En la Figura 3, se presenta un perfil de disolución típico donde se grafica el por ciento disuelto de fármaco en función del tiempo.

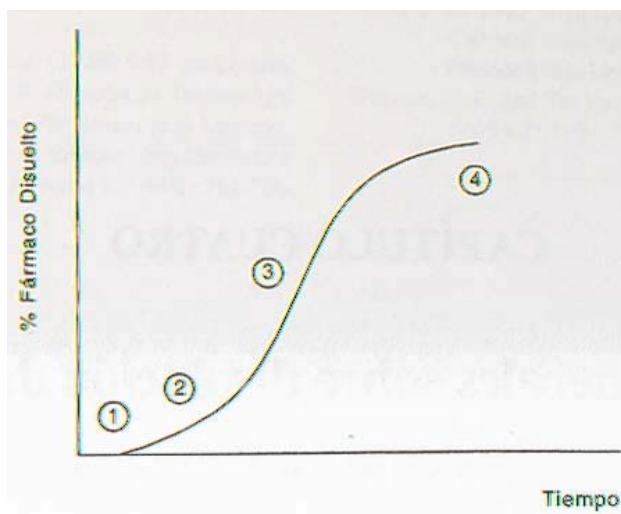


FIGURA 3. Perfil de disolución típico por ciento disuelto de fármaco en función del tiempo. (a) La concentración de un fármaco a ambos lados de la capa epitelial de la pared intestinal se aproxima al equilibrio en un breve lapso y que el tracto gastrointestinal actúa como un sumidero; es decir el fármaco es absorbido en forma instantánea en el momento en que se disuelve. Para simular la



condición del sumidero in vivo, las pruebas de disolución in Vitro en general se llevan a cabo por medio del empleo de un gran volumen de medio de disolución o un mecanismo por el cual el medio de disolución es repuesto de forma constante con solvente fresco a una velocidad especificada, de modo que la concentración del soluto nunca llega a más del 10 al 15% de su solubilidad máxima. Si se mantiene este parámetro, se tiene la condición del sumidero, es decir sin influencia del gradiente de concentración.

(b) en caso de que un fármaco sufra descomposición durante su estancia en el medio de disolución, los cálculos de fármaco disuelto deberán realizarse considerando la constante de descomposición del mismo, determinada en un estudio específico previo. ⁽¹⁰⁾

FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN.

Los factores que afectan la velocidad de disolución de los preparados de fármacos:

A. Factores fisicoquímicos del fármaco que afectan su solubilidad:

- ❖ Solubilidad acuosa del fármaco.
- ❖ Tamaño de partícula: Una disminución en el tamaño de partícula, aumenta el área de superficie del fármaco. Un aumento en el área de superficie efectiva o área expuesta al medio de disolución es directamente proporcional a la velocidad de disolución.
- ❖ Polimorfismo. (Distintas energías de enlace cristalino)
- ❖ Forma química: Ácido o base, pka
- ❖ Densidad
- ❖ Viscosidad
- ❖ Capacidad de humidificación

B. Factores relacionados con la formulación.

- ❖ Cantidad y naturaleza de los diluentes (hidrófilos o hidrófobos).
- ❖ Fuerza y velocidad de compresión.
- ❖ Tamaño y distribución de los poros.
- ❖ Cantidad y método de la adición del agente desintegrante (Inter y/o intragranular)
- ❖ Presencia o ausencia de agentes surfactantes o tensoactivos.



- ❖ Grosor y naturaleza química de los recubrimientos en grageas. (Permeabilidad al agua, solubilidad en función del pH).
- ❖ Fuerza y velocidad de compresión. (Distribución y tamaño de poros).

C. Factores relacionados con la técnica de disolución.

- ❖ Intensidad de la agitación, velocidad y tipo de flujo del fluido, geometría del recipiente o contenedor del medio de disolución.
- ❖ Composición del medio de disolución (pH, fuerza iónica, tensión superficial, viscosidad, temperatura)
- ❖ Gradiente de concentración. De mantenerse las condiciones del sumidero. La concentración final del fármaco en la solución debe ser diez veces menor que su concentración de saturación.

IMPORTANCIA DE LAS PRUEBAS DE DISOLUCIÓN.

Para que un fármaco ejerza su acción debe ser absorbido, distribuido, biotransformado y finalmente excretado. Lo anterior está en función de dos aspectos: sus características intrínsecas de absorbabilidad y su estado físico, que debe ser de *molécula disuelta*. Es de esperarse pues que las pruebas de disolución cobren mayor importancia. Aunque en la actualidad las pruebas de disolución farmacopéicas en general comprenden solamente formas farmacéuticas sólidas (unidosis o de liberación modificada) y “sistemas de entrega” oculares con pilocarpinas, intrauterinos con progesterona y transdérmicos con nitroglicerina (USP, 1990), estudios teóricos y de la literatura internacional, indican que cualquier fármaco en cualquier forma farmacéutica, es susceptible de sufrir una inadecuada liberación a partir del medicamento o del sistema de entrega que lo contiene, sea en cantidad o en velocidad. De hecho la tendencia a mediano plazo, es la de establecer pruebas de disolución de fármacos contenidos tanto en todas las formas farmacéuticas tradicionales (no solamente orales), como los contenidos en sistema de entrega novedosos. Lo anterior, con el objetivo primario de asegurar de modo reproducible, un adecuado perfil de liberación del fármaco in Vitro, como punto de partida estándar par el tratamiento médico del paciente. ¹¹



En general el conocimiento del perfil de disolución de un fármaco a partir del medicamento que lo contiene, es importante por varias razones: ⁽¹¹⁾

- ❖ De investigación, para conocer y en su caso modificar los mecanismos involucrados en el proceso global de liberación, difusión y disolución del principio activo.
- ❖ De desarrollo, para guiar al farmacéutico formulador en la preparación de una forma farmacéutica óptima para su empleo en la práctica clínica.
- ❖ De control de calidad fisicoquímico, para asegurar que un producto dado, presente perfiles de disolución esencialmente uniformes de lote a lote, o aun establecer posibles diferencias entre perfiles de disolución de productos provenientes de distintos fabricantes (medicamentos genéricos).
- ❖ De correlación *in vitro-in vivo*, de manera tal que con los datos de disolución *in vitro*, sea posible predecir el comportamiento de absorción o de biodisponibilidad en el organismo.

CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA. ⁽¹⁴⁾

La absorción de la droga contenida en una forma de dosificación sólida, después de su administración, depende de la liberación de la droga a partir de la forma farmacéutica, de su disolución ó solubilización en condiciones fisiológicas y de su permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. Al ser la disolución un proceso crítico natural, los estudios de disolución *in vitro* pueden ser una correlación de una prueba de disolución *in vivo*. Por lo anterior las pruebas de disolución son usadas como medidas de control de calidad y como guías para desarrollar nuevas formulaciones.

El sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS) esta basado en la solubilidad y permeabilidad del fármaco. La clasificación es la siguiente.

- | | |
|-----------|--|
| Caso I: | Alta solubilidad - Alta permeabilidad. |
| Caso II: | Baja solubilidad – Alta permeabilidad. |
| Caso III: | Alta solubilidad - Baja permeabilidad. |
| Caso IV: | Baja solubilidad - Baja permeabilidad |



El BCS sugiere que los fármacos que estén dentro del Caso I y algunos dentro del Caso III, pueden presentar una disolución del 85% en HCl 0.1 N en quince minutos. En estos casos la biodisponibilidad del fármaco no está limitado por la disolución.

En el caso II, la disolución puede ser la velocidad limitante para la absorción, y puede esperarse una correlación *in vitro–in vivo* (IVIVC) y se recomienda realizar perfiles de disolución en distintos medios.

En el caso III la permeabilidad es el paso limitante la correlación IVIVC puede ser posible dependiendo de las velocidades relativas de disolución y el tránsito intestinal.

En el caso IV se presentan graves problemas para la liberación del fármaco en drogas de clasificación oral.

ASPECTOS REGULATORIOS ^(2, 3,4)

El artículo 4^o de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos garantiza la protección de la salud, la institución encargada de realizar esta labor es la Secretaría de Salud. El 7 de febrero de 1984 se publica en el Diario Oficial de la Federación la primera Ley General de Salud. Esta ley especifica que compete al Consejo de Salubridad General, la creación de un órgano formador de comisiones encargadas de elaborar, expedir normas y verificar el cumplimiento de estas, entre otras cosas.

Surge así la Comisión Federal de Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS), el cual es un órgano desconcentrado (de la Secretaría de Salud) que posee autonomía administrativa, técnica y operativa.

Es a través de la COFEPRIS por la cual la Secretaría de Salud ejerce sus facultades. La COFEPRIS cuenta con un reglamento de insumos para la salud, en su capítulo VII se refiere a los medicamentos GI. En su artículo 75 se indican los requisitos que deben cumplir las especialidades farmacéuticas que deseen incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.



El Consejo de Salubridad General, publicó un acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos intercambiables.

El catálogo especifica las pruebas a que deben sujetarse los citados medicamentos para acreditar la intercambiabilidad. Las pruebas son perfil de disolución o de bioequivalencia.

El acuerdo incluye los criterios que se consideran para determinar el tipo de prueba que corresponde a cada medicamento, los cuales son los siguientes: Forma farmacéutica, margen terapéutico, grupo terapéutico, características farmacocinéticas y fisicoquímicas.

Criterios para determinar el tipo de prueba de intercambiabilidad, para considerar a un medicamento como genérico intercambiable:

PRUEBA A

I. Los medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o bioequivalencia, son:

- a. Las soluciones acuosas para uso parenteral
- b. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos
- c. Los gases
- d. Los medicamentos tópicos de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo
- e. Los medicamentos para inhalación en solución acuosa
- f. Los medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula sea demostradamente igual al del innovador.

PRUEBA B

II. Todos los medicamentos sólidos orales, con excepción de los que se encuentren en alguno o más de los supuestos señalados en la siguiente fracción,



deberán someterse a pruebas de perfil de disolución. Podrán exentar la prueba de bioequivalencia aquellos fármacos que, sin estar incluidos en cualquiera de los supuestos anteriores, demuestren experimentalmente o mediante el empleo de equivalencia publicada en fuentes indexadas, que tienen una alta solubilidad. Si éste fuera el caso se deberán realizar pruebas de perfil de disolución en tres diferentes pH (1, 4.5 y 6.8). En caso de que los perfiles de disolución no sean satisfactorios siempre se podrá realizar la prueba de bioequivalencia a la que se considera como el estándar de oro.

PRUEBA C.

Para determinar si un medicamento deberá ser sometido a estudios de bioequivalencia se seguirán algunos de los siguientes criterios como lo indica la Figura 4

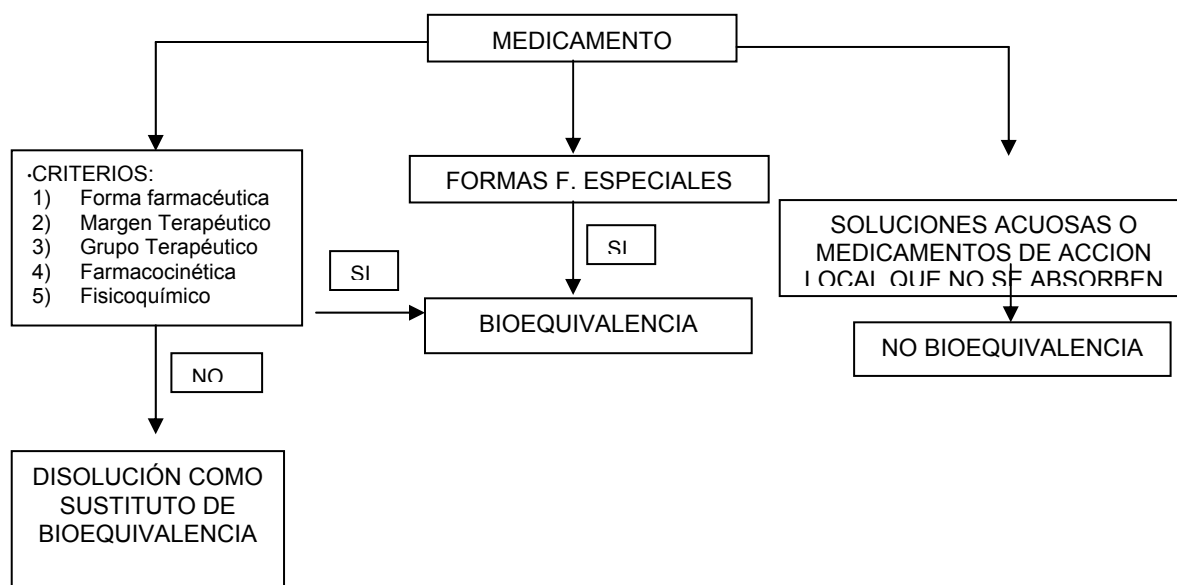


Figura 4. Criterio de decisión para pruebas de intercambiabilidad.

La COFEPRIS refiere a la NOM 177-SSA1-1998 como el documento que indica los criterios y requisitos a que deberán sujetarse las pruebas de intercambiabilidad. La secretaria de salud, a través de esta norma reconoce la siguiente clasificación de medicamentos:



- Medicamento innovador. Medicamento que cuenta con la patente original a nivel mundial.
- Equivalentes farmacéuticos. Medicamentos que contienen la misma cantidad de la misma sustancia o sustancias activas, en la misma forma farmacéutica, que cumplen con las especificaciones de la FEUM. Cuando en ésta no aparezca la información, puede recurrirse a farmacopeas de otros países cuyos procedimientos de análisis se realicen conforme a especificaciones de organismos especializados u otra bibliografía científica reconocida internacionalmente.
- Medicamento genérico intercambiable. Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica. Aquí se especifica que se debe validar el método analítico empleado para la cuantificación del fármaco en estudio.

La validación de los perfiles de disolución están incluidos dentro de la categoría 3, de acuerdo a la clasificación publicada en la USP en la sección de métodos analíticos compéndiales (Ver Tabla 1) ⁽¹⁵⁾



Tabla 1 Elementos requeridos para validación de ensayos.

CARACTERÍSTICAS ANALÍTICAS DE LA PRUEBA	ENSAYO CATEGORÍA I	ENSAYO CATEGORÍA II CUANTITATIVO	ENSAYO CATEGORÍA II PRUEBAS LÍMITE	ENSAYO CATEGORÍA III	ENSAYO CATEGORÍA IV
Exactitud	Si	Si	*	*	No
Precisión	Si	Si	No	Si	No
Especificidad	Si	Si	Si	*	Si
Límite de detección	No	No	Si	*	No
Límite de cuantificación	No	Si	No	*	No
Linealidad	Si	Si	No	*	No
Rango	Si	Si	*	*	No

* Puede ser requerida, depende de la naturaleza o de la de la prueba específica.

En cuanto a los perfiles de disolución la norma ⁽³⁾ indica lo siguiente:

- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.
- El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco. Se deben reportar los porcentajes disueltos a cada tiempo de muestreo en cada unidad de dosificación, así como los porcentajes disueltos promedio, los coeficientes de variación y los valores máximo y mínimo.
- Graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.
- Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud f2. Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.⁽³⁾

Con respecto a la ejecución y condiciones del equipo de disolución, es importante mencionar lo siguiente:



- Si se considera pertinente, se podrá evaluar el desempeño del aparato de disolución empleando tabletas específicas para ello o tabletas de un lote de referencia debidamente verificado (FEUM Décima edición, 2011) ⁽²⁸⁾. En la USP 34 NF 29 (2011) ⁽²⁹⁾ indican tabletas de referencia tipo desintegrante “Prednisona” para tal fin. Anteriormente la FEUM 8° edición (2004) ⁽²⁷⁾ recomendaba “Probar en cada vaso del aparato y de manera separada una tableta de referencia tipo no desintegrante, de acuerdo a las condiciones de operación.
- La variación en la velocidad de agitación es de $\pm 4\%$, la temperatura debe estar entre 37 ± 0.5 °C.
- La distancia entre el fondo del vaso y de la superficie de la paleta o canasta debe ser entre 25 ± 2 mm.
- La toma de muestra debe ser a la mitad de distancia entre la superficie del medio y la parte superior del aparato empleado y a una distancia mínima de 1 cm de las paredes del vaso.
- El volumen de medio de disolución más empleado es de (500 a 1000 mL) y no debe contener gases disueltos.
- Se recomienda el aparato 1 (canasta) y aparato 2 (paletas) para formas de liberación inmediata, el aparato 1 a 100 rpm y las paletas a 50 rpm y el aparato 3 (cilindros recíprocos) para formulaciones de liberación controlada.⁽¹⁶⁾



USP/NF Pruebas de disolución

Método 1 de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de cestillos rotatorios):



Figura 5 A.

USP/NF Pruebas de disolución

Método 2 de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de Paletas rotatorias):

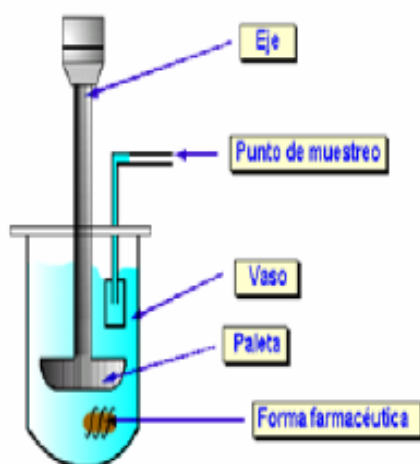


Figura 5 B.

USP/NF Pruebas de disolución

Método 3 de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de cilindros oscilantes):

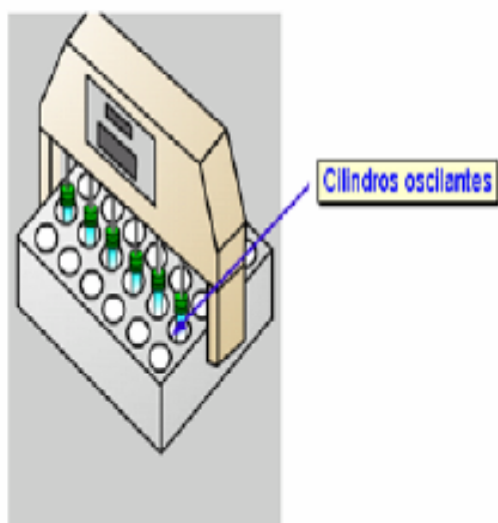


Figura 5 C. Aparatos de disolución USP



ANTECEDENTES DE LOS MEDICAMENTOS GI EN MÉXICO

Todos los medicamentos que están autorizados para venderse en México han cumplido con los requisitos de calidad, seguridad y eficacia solicitados por la Secretaría de Salud para el registro sanitario; sin embargo, los requisitos para obtenerlo han cambiado con el avance tecnológico. Conforme la tecnología avanza para fabricar medicamentos cada vez de mejor calidad, los aspectos técnicos necesarios para demostrar su calidad farmacéutica, seguridad y eficacia se han hecho más estrictos. Los estudios que se debían entregar junto con la solicitud de un registro hace años eran muy pocos, mientras que ahora la autoridad sanitaria es y debe ser mucho más exigente. Para facilitar su cumplimiento estos requerimientos deben ser muy claros y explícitos. Así, antes de obtener el registro sanitario, es imperativa la demostración de la seguridad y eficacia con la investigación preclínica y clínica de los medicamentos. Los innovadores soportan su eficacia y seguridad por medio de la investigación básica y clínica necesaria, usualmente costosa y prolongada.

En cambio, los medicamentos genéricos que “copian” a los innovadores no requieren repetirla investigación ya efectuada en los originales. La forma de garantizar su eficacia y seguridad es por medio de la realización de pruebas de intercambiabilidad que demuestran que el genérico se comporta igual que el innovador (una forma más breve y más económica que la de la investigación clínica). Estas pruebas son necesarias para obtener el registro sanitario en la mayoría de los países, pero en México solo se habían exigido en el caso de los genéricos intercambiables [GI] por decisión voluntaria de los establecimientos, admitiendo implícitamente la existencia de dos clases de medicinas según su demostración de seguridad y eficacia: los que cuentan con la evidencia plena a través de investigación clínica o a través de las pruebas de intercambiabilidad y los que carecen de cualquier demostración.

En Septiembre del 2005 había cerca de los 40 mil medicamentos registrados, de los cuales solamente se comercializaban 7,000 y de estos únicamente 3,109 eran



GI, por lo que se estima que más del 60 por ciento aún no contaban con esta evidencia. Para ello, a través de la reciente modificación al artículo 376 de la *Ley General de Salud*, además de las características para el trámite del registro de medicinas se busca que también las previamente registradas cumplan con estas condiciones. Al darle vigencia al registro sanitario de cinco años, se solicitará para su prórroga o renovación, las pruebas clínicas o de intercambiabilidad que garanticen su seguridad a la luz de los avances de la tecnología. La pretensión era que para el año 2010 todos los medicamentos en México contaran con una u otra evidencia de seguridad y eficacia. Aquellos medicamentos que los titulares del registro sanitario ya no tuvieran interés en hacer las pruebas y comercializarlos, una vez transcurrido el término, quedarían cancelados o revocados. ⁽¹⁷⁾

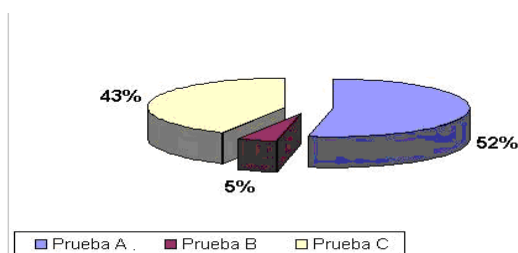


Figura 6. Pruebas de intercambiabilidad de productos susceptibles de incorporarse al catalogo de Medicamentos GI. Prueba A: Buenas prácticas de fabricación. Prueba B: Perfil de disolución. Prueba C: Biodisponibilidad (Septiembre 2005) ⁽¹⁸⁾

Tabla 2. Composición de programa de medicamentos GI (2005) ⁽¹⁸⁾

Denominaciones genéricas	381
Medicamentos genéricos intercambiables	3254
Laboratorios participantes	142
Especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo GI	668
Terceros autorizados	27
Niveles de precio en comparación al innovador (promedio)	57 %



Las pruebas de intercambiabilidad se realizan por laboratorios “terceros autorizados”. Pero se pretende en un futuro que los laboratorios farmacéuticos puedan realizar sus propias pruebas siempre que cumplieran con los mismos requisitos que se les exigen a los terceros autorizados, previa autorización de la SS. De acuerdo con el número de pruebas que habrá que practicar en los próximos 5 años, se requerirán en total alrededor de 40 laboratorios o industrias autorizadas para realizar las pruebas de intercambiabilidad. Los laboratorios farmacéuticos, de acuerdo con sus prioridades, deberán elaborar un programa en donde establezcan los productos que se prorrogarán anualmente los próximos 5 años. Las anteriores medidas obligan a la modificación del artículo 75 del Reglamento de Insumos para la Salud (RIS), eliminando la fracción V, para permitir que los que están fuera del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Sector Salud puedan ser candidatos a ser GI. ⁽¹⁷⁾

Algunas de las acciones que la secretaria de salud pretende realizar y que cambiaría el panorama de los medicamentos GI son las siguientes: ⁽¹⁷⁾

- Realizar las modificaciones regulatorias para agilizar la exigencia de pruebas de intercambiabilidad al otorgar o renovar el registro sanitario de los medicamentos.
- Impulsar la realización de pruebas de intercambiabilidad promoviendo un incremento de terceros autorizados o reconocimiento de las áreas adecuadas para la realización de sus propias pruebas a laboratorios farmacéuticos, la meta sería un incremento anual del 20 % de terceros autorizados a partir del 2005
- Derogar la fracción V del Art. 75 del RIS para permitir que todos los medicamentos puedan realizar las pruebas necesarias para ser GI.
- Modificación del artículo 167, fracción ii, del reglamento de insumos para la salud, para que incluya el instructivo de todos los medicamentos. Se espera sea posible a partir de diciembre del 2006.



MONOGRAFÍA DEL FÁRMACO.

Propiedades Fisicoquímicas:

Estructura química⁽¹⁹⁾:

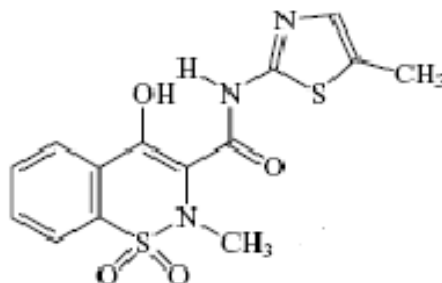


Figura 7. Estructura química del Meloxicam

Formula condensada: ⁽²⁰⁾ C₁₄H₁₃N₃O₄S₂

Peso molecular: ⁽²⁰⁾ 351.4

Nombre Químico: ⁽²⁰⁾ 4hidroxi—2metil-N-(5-metil-2-tiazolil-2H-1, 2-benzotiazina-3-carboxiamida 1,1, dióxido.

Denominación común: ⁽²⁰⁾ Meloxicam. Otro: Metacam.

Uso: ⁽²⁰⁾ Analgésico, Antiinflamatorio

Clasificación Biofarmaceutica⁽²⁶⁾ Categoría II, Baja solubilidad y alta permeabilidad.

Prueba mandataria para intercambiabilidad. Prueba C

Propiedades fisicoquímicas: ⁽²¹⁾ Cristales amarillos

Solubilidad ⁽²⁰⁾: Prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en acetona, soluble en dimetilformamida, muy ligeramente soluble en etanol (96%) y metanol y alta solubilidad en ácidos y bases fuertes.⁽²⁾

Punto de fusión: ⁽²⁰⁾ : 254 C

pka: ⁽²⁰⁾ 4.08 en agua, 4.24 +/- 0.001 en agua/etanol (1:1)

Log P = 3.02 (octanol /agua)⁽²⁰⁾

**Impurezas:** ⁽²⁰⁾

- A. Ethyl 4 hidroxy-2 methyl-2H-1,2-benzothiazine 3 carboxylate 1,1-dioxide.
- B. 5 methylthiazol-2-ylamine.
- C. 4hidroxy-2-methyl-N-ethyl-N"-(5-methyl-1,3-thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide1,1-dioxide.
- D. Methyl 4 hidroxy-2-methyl-2H-1,2-benzothiazine-3-carboxylate 1,1-dioxide.
- E. 4-hidroxy-2-methyl-N-methyl-N"-(5-methyl-1,3_thiazol-2-yl)-2H-1,2-benzothiazine.

Nota: La monografía del fármaco o preparado farmacéutico del Meloxicam no se encuentra disponible en la FEUM 2004 ni en la USP XXVIII 2004, mientras que en la farmacopea Británica se encuentra solo como fármaco.

Farmacocinética del Meloxicam: ⁽²²⁾ El Meloxicam es bien absorbido después de su administración oral, el 99% se une a proteínas plasmáticas, tiene una semivida media de eliminación de 20 horas. Se metaboliza ampliamente, principalmente por oxidación y excretado en cantidades similares en orina y en heces. Menos del 3 % de la dosis se excreta inalterada. El volumen de distribución aumenta en insuficiencia renal grave.¹⁹ Su baja solubilidad afecta la biodisponibilidad del fármaco.²⁰

Farmacodinamia: ⁽²²⁾ El Meloxicam es derivado del Oxicam, es un antiinflamatorio no esteroidal. Se ha reportado que es un inhibidor preferencial de la ciclooxigenasa 2 (COX-2)

Usos: ⁽²²⁾ Es útil en el tratamiento de artritis reumatoides, en el tratamiento sintomático a corto plazo de las exacerbaciones agudas de la osteoartritis y en el tratamiento sintomático de la espondilitis anquilosante. Se administra por vía oral a una dosis única de 15 mg diarios. Los pacientes con mayor riesgos de efectos adversos deben iniciar con una dosis de 7.5 mg por día. En ancianos se



recomienda una dosis diaria de 7.5 mg en tratamiento a largo plazo, en el tratamiento de las exacerbaciones agudas de la osteoartritis, la dosis habitual diaria por vía oral es de 7.5 mg, que puede aumentar si es necesaria hasta la dosis máxima de 15 mg diarios en una sola dosis.

Presentaciones en el mercado: Tabletas de 7.5 y 15 mg, cápsulas de 7.5 mg. y solución inyectable. ⁽²³⁾

Se ha expuesto la importancia de los perfiles de disolución desde diferentes perspectivas las cuales justifican nuestro interés en los Perfiles de disolución del Meloxicam. Si bien la COFEPRIS asignó la prueba C de Biodisponibilidad para acreditarse como GI los perfiles de disolución in Vitro del Meloxicam cobran relevancia pues al incluirse en la categoría II de la Clasificación Biofarmaceutica como un fármaco de baja solubilidad y alta permeabilidad, la disolución es un paso crítico para su absorción.



OBJETIVOS



OBJETIVO

Evaluar los perfiles de disolución de tabletas conteniendo 7.5 mg de Meloxicam de diferentes proveedores y diferentes lotes.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Validación del método analítico para cuantificar Meloxicam en tabletas de 7.5 mg.
- Realizar los perfiles de disolución de los medicamentos a evaluar.
- Calcular el factor de similitud de cada uno de los medicamentos de prueba, contra el medicamento innovador.
- Realizar el análisis estadístico de los productos a evaluar.



METODOLOGIA



Materiales y Equipo.

Espectrofotómetro Shimadzu Modelo UV-1601
Celdas de cuarzo de 1 cm.
Disolutor Hanson Research ®
Controlador de la temperatura Hanson Research ®
Controlador de la velocidad Hanson ®
Balanza Analítica Sartorius. Modelo A210p
Filtros de Teflón de 10 micras. Marca Varían
Potenciómetro. Thermo Orion VA-025 Modelo 410 A
Termómetro de -1 a 50 ° C (División mínima de 1)
Cronómetro
Matraces volumétricos
Pipetas volumétricas
Micropipetas eppendorf

Reactivos

Agua destilada
Hidróxido de Sodio. J.T.Baker ®
Fosfato monobásico de potasio, J.T. Baker ®
Estándar de Referencia Secundario de Meloxicam., Potencia: 99.9%
Dimetilformamida, Merck ®
Metanol R.A., ®

En el estudio se evaluaron 5 productos comerciales que contienen 7.5 mg de Meloxicam [ME] como principio activo. En la Tabla 3 se muestran los medicamentos y lotes que se evaluaron siendo 3 lotes del medicamento Innovador (INV), 3 lotes de un primer Genérico Intercambiable (GM), 3 lotes de un segundo Genérico Intercambiable (GB), 2 lotes de un tercer Genérico Intercambiable (GR) y 3 lotes de un genérico (SM).



Estándar de Referencia de Meloxicam.

La sustancia de referencia primaria de Meloxicam fue donada por el laboratorio farmacéutico Boehringer Ingelheim Promeco cuyo lote es UH-AC 62 XX cuya potencia es de 99.9 %

Tabla 3. Medicamentos evaluados y claves de estudio.

CATEGORÍA	CLAVE	NÚM. LOTE	ADQUISICIÓN
INV	INV1	1	Donación
	INV2	2	Donación
	INV3	3	Donación
GM	GM1	1	Donación
	GM2	2	Donación
	GM3	3	Compra
GB	GB1	1	Donación
	GB2	2	Compra
	GB3	3	Compra
SM	SM1	1	Compra
	SM2	2	Compra
	SM3	3	compra
GR	GR1	1	Compra
	GR1	2	Compra

Soluciones utilizadas

- Hidróxido de sodio 0.2 N.

En un vaso de precipitado de 150 ml, disolver 8 g de NaOH, permitir que la solución alcance la temperatura ambiente y transferirla a un matraz volumétrico de 1000 ml, llevar a volumen con agua destilada.

- Solución amortiguadora de fosfato de potasio 0.2 M

Pesar 27.21 g de fosfato monobásico de potasio, transferir a un matraz volumétrico de 1 l disolver y llevar a volumen de aforo con agua destilada.

- Solución amortiguadora de fosfato monobásico de potasio - hidróxido de sodio pH 7.5⁽²⁷⁾

En un matraz volumétrico de 1000 ml colocar, 250 mL de fosfato monobásico de potasio 0.2 M. Ajustar el pH con hidróxido de sodio 0.2 M y llevar a volumen de aforo con agua destilada



- Solución stock 1 de Meloxicam de concentración de 100 µg /ml.

Pesar con exactitud el equivalente a 10 mg de estándar de Meloxicam, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con 2.0 mL de Dimetilformamida, adicionar 3.0 ml de Metanol, llevar al aforo con el medio de disolución (fosfatos pH 7.5) y mezclar.

- Solución stock 2 de Meloxicam de concentración de 150 µg /ml.

Pesar exactitud el equivalente 15 mg de estándar de Meloxicam, transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con 2.0 ml de Dimetilformamida, adicionar 3.0 ml de Metanol, llevar al aforo con el medio de disolución (fosfatos pH 7.5) y mezclar.

Preparar la curva patrón para linealidad del sistema a las alícuotas indicadas en la Tabla 4 llevando al aforo de 50 ml con medio de disolución.

TABLA 4. Preparación de la Curva para linealidad del sistema.

SOLUCIÓN STOCK 1 (ml)	VOL. FINAL (ml)	CONCENTRACIÓN FINAL DE ME (µg /ml)
0.5	50	1.0
1.0	50	2.0
2.0	50	4.0
4.0	50	8.0
5.0	50	10.0

Preparación de la solución stock de Preparado Farmacéutico (100 µg /ml) para el Método de estándar adicionado (STSA). Pesar con exactitud individualmente 10 tabletas del medicamento en estudio y determinar el peso promedio. Triturar las tabletas en un mortero hasta obtener un polvo fino y homogéneo. Transferir a un matraz volumétrico de 100 ml, el equivalente a 10 mg de Meloxicam y disolver con 1.5 ml de Dimetilformamida, posteriormente adicionar 3.0 ml de Metanol y llevar al aforo con medio de disolución.

Preparación de las soluciones de estándar adicionado.

Preparar las curvas de calibración del método de acuerdo a la Tabla 5, llevando al aforo con medio de disolución.

**TABLA 5.** Curva de calibración para el Método de Estándar Adicionado

STSA DE 100 µg / ml ml	STOCK 2 DE 150 µg / ml ml	VOLUMEN FINAL (ml)	[ME] µg / ml (TABLETA)	[ME] µg / ml FINAL (TABLETAS + STD)
0.5	1	50	1.0	4.0
1.0	1	50	2.0	5.0
2.0	1	50	4.0	7.0
4.0	1	50	8.0	11.0
5.0	1	50	10.0	13.0

Determinar las Absorbancias en el espectrofotómetro a 362 nm empleando medio de disolución como blanco.

Solución de Referencia de Meloxicam al 100% disuelto (8.3 ug /ml). Pesar 10.4 mg de estándar de referencia de Meloxicam y transferir cuantitativamente a un matraz volumétrico de 100 ml, disolver con 3 ml de dimetilformamida y 3 ml de metanol, mezclar y llevar al aforo con medio de disolución. Transferir una alícuota de 4 ml a un matraz volumétrico de 50 ml y llevar al aforo con medio de disolución.

VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

Validación del Sistema.

Linealidad del sistema.

Preparar dos curvas en sistema con pesadas independientes conforme a la Tabla 4.

Criterio de aceptación: Coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y el por ciento de error relativo debido a la regresión (ERR) ⁽²²⁾ no debe ser mayor que el 2%

$$S_{y/x,r} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_0 \sum y - b_1 \sum xy}{n-2}} \times 100$$

$$ERR = ((S_{y/x}) / \bar{y}) * 100$$



Precisión del sistema. De los datos de linealidad (ver Tabla 2) determinar el factor de respuesta.

Criterio de aceptación: El Coeficiente de variación del factor de respuesta no debe ser mayor que el 2%.

Validación del Método

La validación del método se realizó con solo un lote de cada proveedor.

Linealidad del método.

Con pesadas independientes, preparar 3 curvas como se indica en la tabla 5.

Criterio: Coeficiente de regresión mayor o igual a 0.99 y error relativo debido a la regresión no debe ser mayor que el 3%

Exactitud del método.

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

Criterio: El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3% en cada punto. Se evaluará con la desviación absoluta (DEA).

$$\% \text{ DEA} = \left| (\text{Concentración nominal} - \text{Concentración experimental}) / \text{Concentración nominal} \right| * 100$$

Precisión del método.

Repetibilidad. A partir de los datos de linealidad del método obtener el porcentaje de recuperación para cada una de las tres curvas y determinar el promedio y el coeficiente de variación.

Criterio de aceptación: El coeficiente de variación no debe ser mayor que el 3%.

Reproducibilidad: Se prepararon las soluciones a las concentraciones de 13 µg/ml y 4 µg/ml mediante el método de estándar adicionado (Ver Tabla 5) por tres analistas.



Criterio de aceptación: El coeficiente de variación global entre analistas no debe ser mayor que el 3%.

Estabilidad de la solución de referencia.

La solución referencia de Meloxicam de $8.3 \mu\text{g} / \text{mL}$ fue fraccionada para almacenar una porción en refrigeración y otra a temperatura ambiente. Se determinó la absorbancia de estas soluciones a tiempo 0 y a las 24 horas, comparándola contra la obtenida de solución de referencia de $8.3 \mu\text{g} / \text{mL}$ recién preparada.

Criterio. La diferencia de absorbancia no debe ser mayor al 2%

Influencia del filtro.

La filtración es una operación que puede causar interferencia en la determinación de la disolución, causada por el efecto del material filtrante sobre el principio activo. Este efecto se determina al comparar los resultados de la solución de referencia filtrada y sin filtrar.

Muestras filtradas. Preparar una solución estándar de referencia a la concentración de $4 \mu\text{g}/\text{ml}$ (ver Tabla 4). Con ayuda de un muestreador tomar una alícuota, pasarlas a través de un filtro de teflón de 10 micras. Determinar la absorbancia de la solución filtrada a 362 nm. Repetir el proceso de filtración con 4 alícuotas más.

Muestras No filtradas. De la solución estándar de referencia preparada anteriormente ($4 \mu\text{g}/\text{ml}$ de Meloxicam), tomar 5 alícuotas y determinar la absorbancia de a 362 nm.

Criterio de aceptación: La diferencia porcentual de la respuesta de las muestras filtradas y muestras no filtradas debe ser menor del 2%.

Selectividad del método: Obtener el 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 ($8 \mu\text{g} / \text{mL}$). Las soluciones de prueba deben presentar los mismos máximos y mínimos que la solución de referencia

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



PERFILES DE DISOLUCIÓN

Las condiciones de trabajo se tomaron del artículo publicado por N. Buchi Naidu y colaboradores. ⁽⁶⁾

Condiciones de disolución

Medio de disolución:	Solución amortiguadora de fosfatos pH 7.5 +/-0.05
Volumen del medio:	900 ml
Temperatura:	37 °C ± 0.05
Aparato :	II (Paletas)
Velocidad de agitación:	50 rpm
Tiempo de muestreo:	45 minutos.

(Intervalos de muestreo cada 5 minutos)

Sin reposición de medio

Volumen de alícuota	5 ml
Unidades analizadas:	12
Longitud de onda:	362 nm
Celdas:	1.0 cm

Evaluación de perfiles de disolución

Previo a la realización de la prueba se verificó la velocidad de agitación y la temperatura del medio y se realizó el ajuste de las paletas. Se utilizó una solución de referencia de Meloxicam de 8.3 µg /ml (equivalente al 100% disuelto) para la cuantificación del porcentaje disuelto.

**Determinación del porcentaje disuelto con respecto a la dosis nominal del fármaco**

a) Concentración (mg /mL) de las muestra al i-ésimo tiempo de muestreo (Xi).

$$Xi = (\text{abs. de muestra} / \text{abs. del std}) * (\text{mg de estándar})(\text{pureza de estándar}) (\text{FD del estándar})$$

Donde:

Pureza del estándar = 99.9 %

FD= Factor de dilución del estándar

$$(1 \times 4) / (100 \times 50) = 0.0008$$

b) Cálculo de los miligramos del analito disueltos al i-ésimo tiempo de muestreo (Di)

$$Di = (Xi)(Fd)(Vi) + \sum_{i=0}^{N-1} Ei$$

$$Vi = Vo - [(N - 1)v]$$

Donde

Di = Miligramos del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo

Xi = Concentración del principio activo mg/ml al i-ésimo tiempo de muestreo

Fd = Factor de dilución de la muestra (La muestra no es diluida)

Vi = Volumen de medio de disolución en el vaso al i-ésimo tiempo de muestreo

Ei = Miligramos del principio activo disuelto en el volumen de muestra tomada al i-ésimo tiempo de muestreo

Vo = Volumen inicial del medio de disolución

N = Número de extracciones

V = volumen de la muestra tomada.

c) Cálculo del porcentaje del analito disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo (%Di)

$$\%Di = \frac{Di}{\text{Dosis}} (100)$$

Dónde:

%Di = Por ciento del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo

Di = miligramos del principio activo disuelto al i-ésimo tiempo de muestreo

Dosis = Miligramos del fármaco indicados en el marbete: 7.5 mg de Meloxicam



Criterio de aceptación: Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual al 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual al 10% para los tiempos subsecuentes, comparar los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

R_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia.

P_t = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Un factor de similitud entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares.



RESULTADOS



Resultados de la Validación

Linealidad del Sistema. En la Tabla 6, se muestran los resultados de la linealidad del sistema, se indican los valores de la pendiente, la ordenada al origen y el coeficiente de regresión, así como el por ciento de error relativo debido a la regresión. El Anexo 1 contiene la Tabla 6 en la cual podemos encontrar la desviación estándar y el coeficiente de variación para cada punto de la curva.

Tabla 6. Linealidad del sistema

Std. [ME] µg/mL	Absorbancia $\lambda= 362$ nm		
	Curva 01	Curva 02	Promedio
1.0	0.055	0.054	0.0545
2.0	0.111	0.11	0.1105
4.0	0.22	0.224	0.222
8.0	0.442	0.44	0.441
10.0	0.558	0.554	0.556
R	1.000	1.000	1.000
R ²	0.9999	0.9999	1.000
Pendiente	0.0557	0.0553	0.0555
Ordenada	0.008	0.0003	-0.0003
% ERR	0.78	0.85	0.62

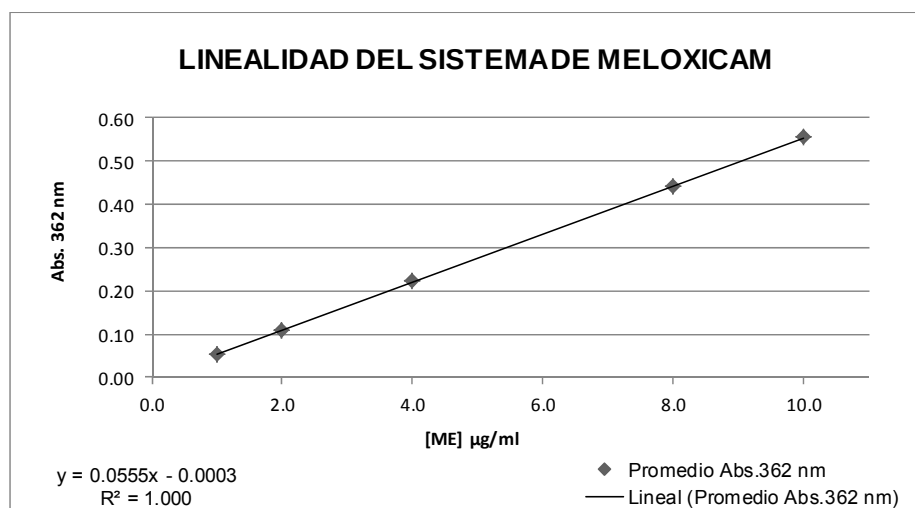


Figura 8. Gráfica de linealidad del Sistema (Promedio)



Precisión del sistema. En la Tabla 7, se muestran los valores del factor de respuesta, la desviación estándar y el coeficiente de variación. Con el coeficiente de variación porcentual se evalúa la precisión del sistema.

Tabla 7. Precisión del Sistema

Curva 01	Curva 02
FR	FR
0.0556	0.0545
0.0558	0.0553
0.0551	0.0561
0.0553	0.0551
0.0559	0.0555
Promedio	0.0554
DE	0.0005
% CV	0.8

FR = Factor de Respuesta que se calculó
Abs./[ME]

Selectividad del método. En la Tabla 8, se muestra los picos de máxima absorbancia que registraron las soluciones de referencia y cada una de las soluciones de los medicamentos evaluados. También se muestra la diferencia porcentual entre la absorbancia obtenida por el estándar a 362 nm (longitud de onda de trabajo y la obtenida por cada medicamento evaluado es menor al 3 %..

Tabla 8. Selectividad del metodo

	Pico 1	Pico 2	Pico 3		
	λ Máxima			Abs. a 362	Diferencia
Std. ME	230	270	362	0.405	
INV1*	225	270	362	0.396	2.2
GM1*	230	270	362	0.396	2.2
SM1*	220	270	362	0.393	3.0
GB1*	230	270	362	0.396	2.2
GR1*	235	275	362	0.398	1.7

* Medicamentos evaluados

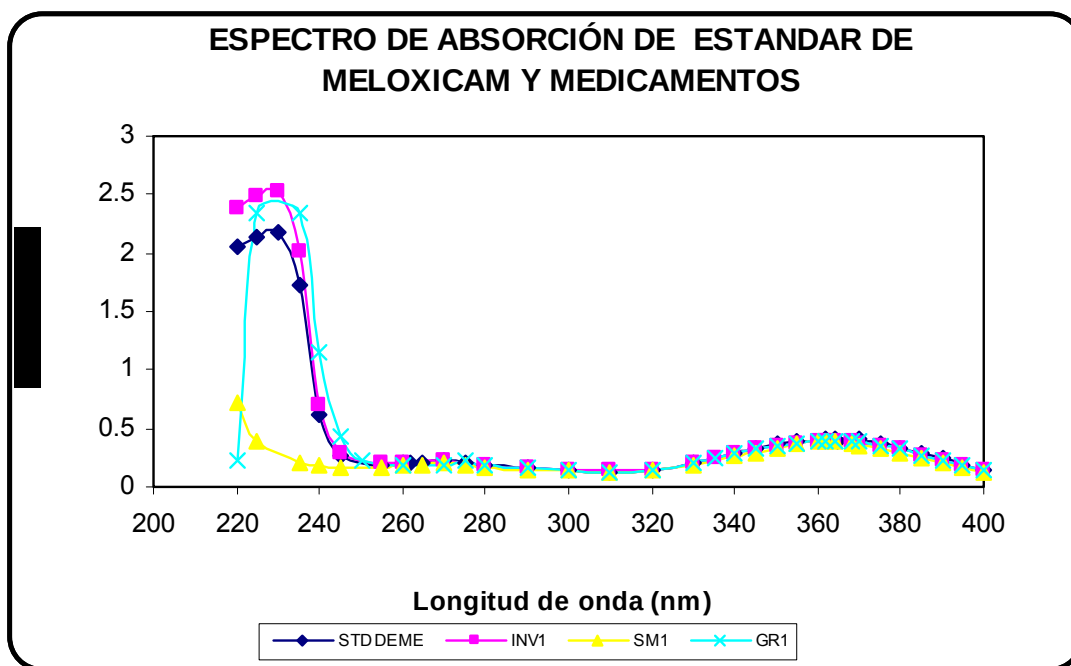


Figura 9. Espectro de absorción de estándar de Meloxicam y medicamentos INV1, SM1 y GR1

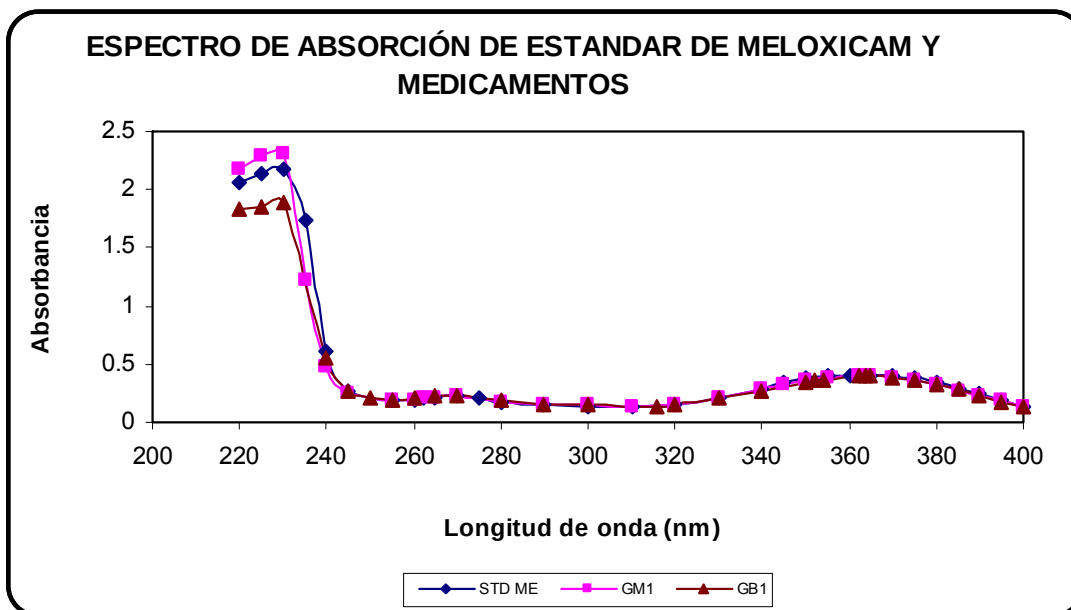


Figura 10. Espectro de absorción de estándar de Meloxicam y medicamentos GM1 y GB1



Influencia del Filtro.

En la Tabla 9, se muestra los valores de las absorbancias de las soluciones filtradas y sin filtrar. Se muestra el promedio, desviación estándar, porcentaje del coeficiente de variación y porcentaje retenido. El porcentaje retenido es menor al 2% por lo tanto cumple con el criterio de aceptación.

Tabla 9. Influencia del filtro

	Std [ME] 4 mg/ml	Abs 362 nm
	Con filtro	Sin filtro
	0.220	0.220
	0.210	0.220
	0.220	0.220
	0.219	0.220
	0.219	0.220
Promedio	0.218	0.220
DE	0.004	0.000
%CV	1.966	0.000
Porcentaje retenido (%)		0.909

Linealidad del Método

En la Tabla 10, se muestran los valores de la pendiente, ordenada, coeficiente de regresión, coeficiente de correlación y % de error debido a la regresión del promedio de cada producto evaluado. En el apéndice I, Tablas 42-46 se encuentran los valores de absorbancia de cada producto, su propia ecuación de la recta, el promedio y coeficiente de variación de las tres curvas de cada producto. Las Figuras 11-15 corresponden a la linealidad del método de los productos evaluados.

Tabla 10. Linealidad del método de los productos evaluados

	INV1	GM1	SM1	GB1	GR1
m	0.0476	0.0476	0.0491	0.0489	0.0488
b	0.0183	0.0155	0.0072	0.0011	0.0147
R	0.9997	0.9993	0.9999	0.9999	0.9980
R ²	0.9994	0.9986	0.9999	0.9999	0.9970
% ERR	1.4	2.0	0.6	0.60	0.98

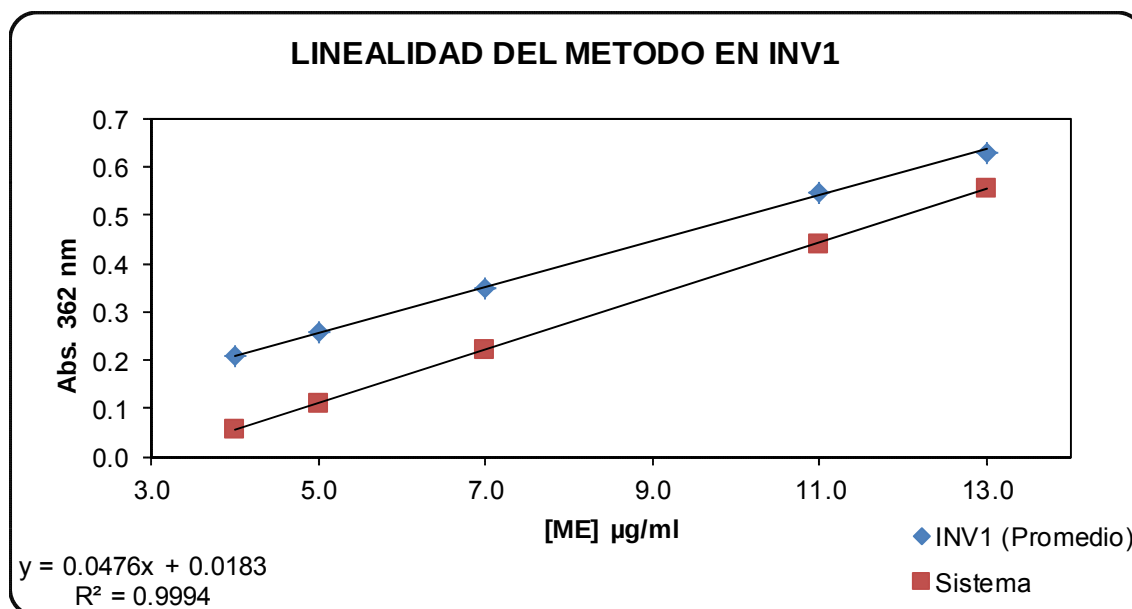


Figura 11 Gráfica de linealidad del método en INV1. La ecuación corresponde a la recta promedio de INV1.

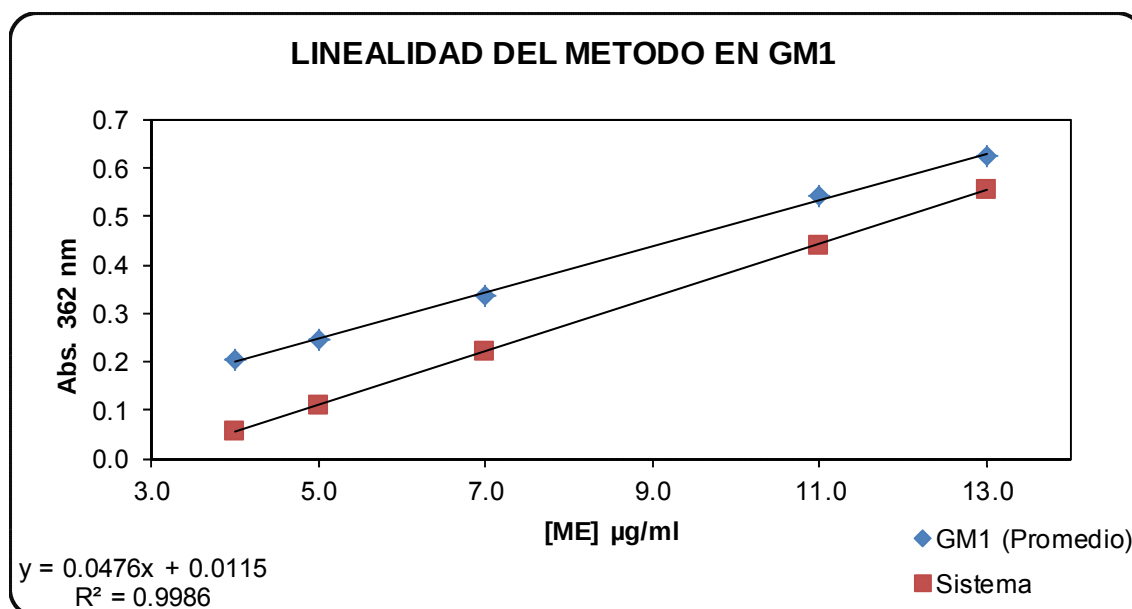


Figura 12. Gráfica de linealidad del método en GM1. La ecuación corresponde a la recta promedio de GM1

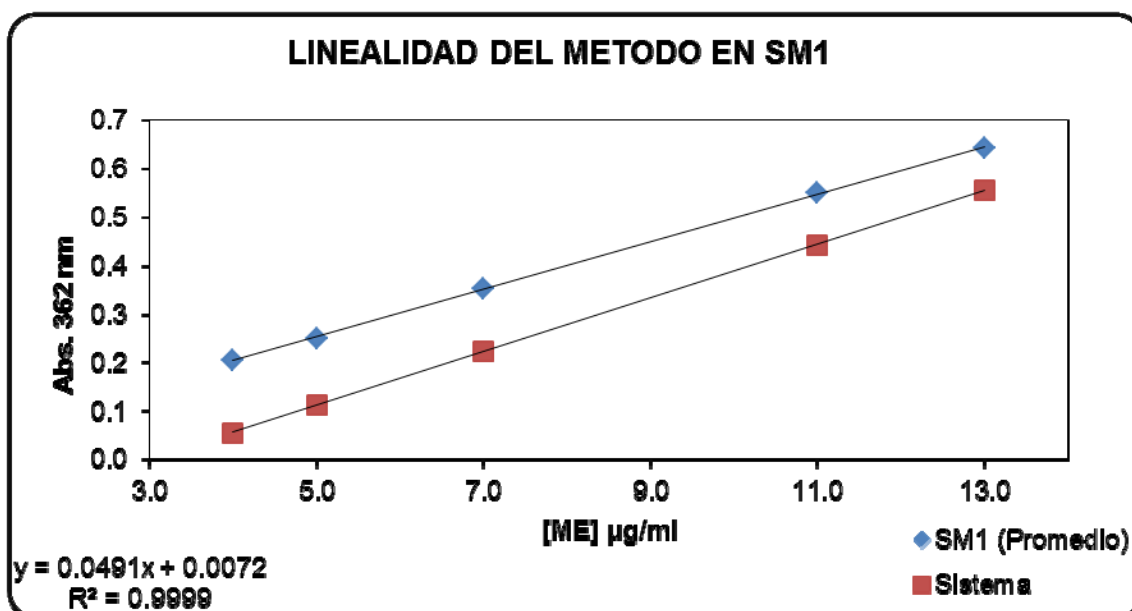


Figura 13. Gráfica de linealidad del método en SM1. La ecuación corresponde a la recta promedio de SM1.

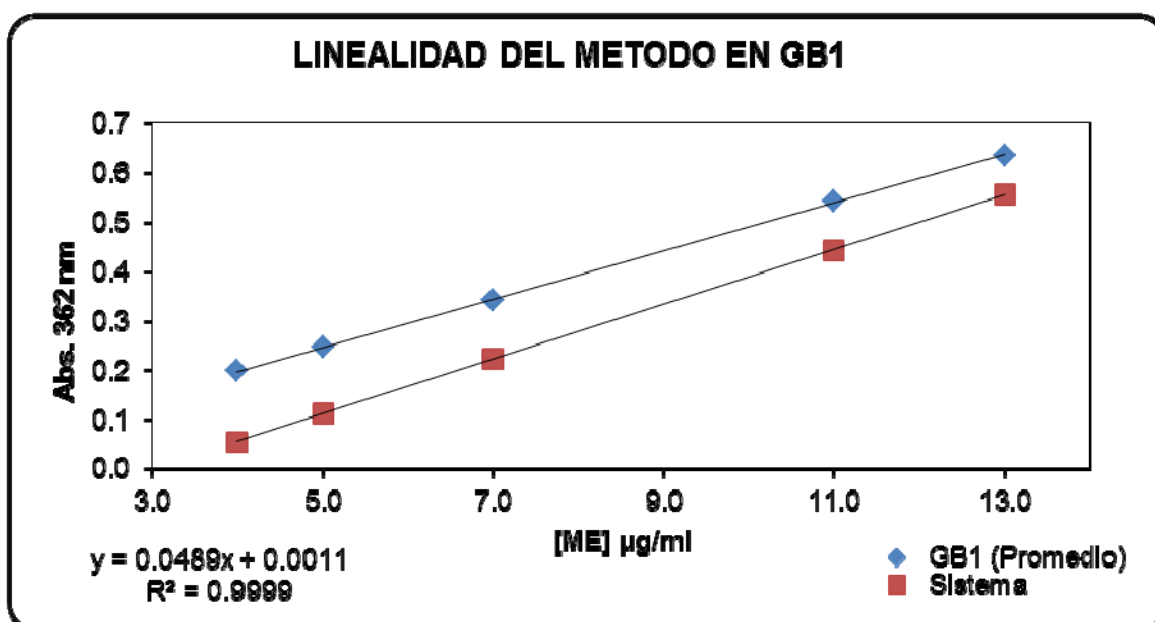


Figura 14. Gráfica de linealidad del método en GB1. La ecuación corresponde a la recta promedio de GB1.

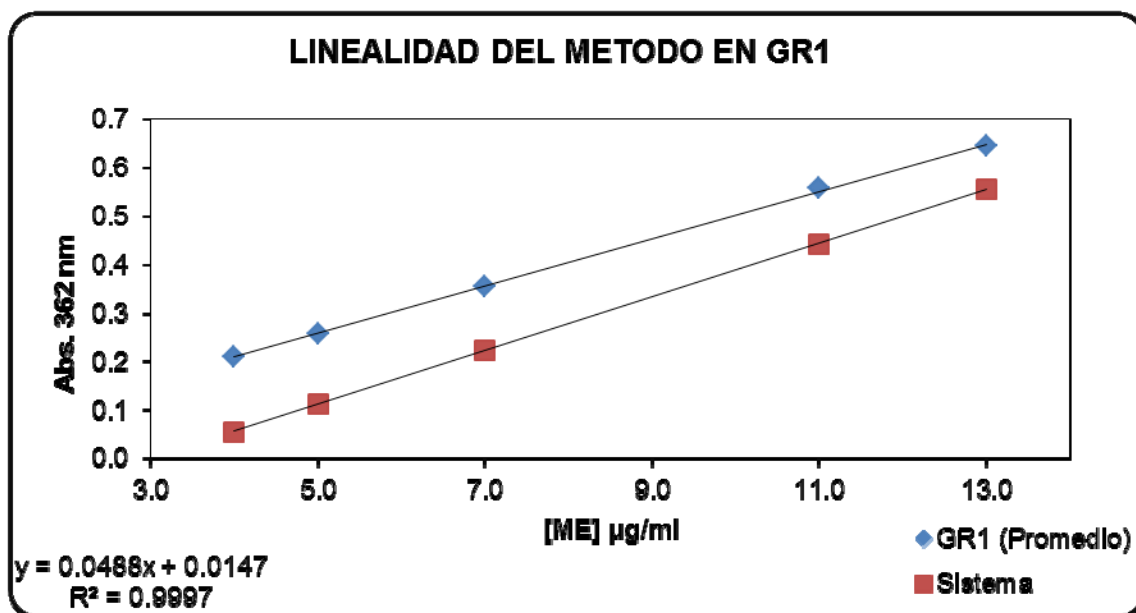


Figura 15. Gráfica de linealidad del método en GR1. La ecuación corresponde a la recta promedio de GR1.

Exactitud, repetibilidad y reproducibilidad del método

En exactitud evaluamos que el promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar en más del 3 % con respecto a la cantidad nominal en cada nivel de la curva. Las Tablas 11, 14, 20 y 23 muestra la exactitud del método en cada medicamento, INV1, GM1, SM1, GB1 y GR1

Para evaluar la repetibilidad, se determinó el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad, el cual no debe ser mayor que el 3%. En las tablas 12, 15, 21 y 24 se muestran los resultados de la repetibilidad del método en cada medicamento, INV1, GM1, SM1, GB1 y GR1

Los resultados de reproducibilidad del método en cada medicamento evaluado INV1, GM1, SM1, GB1 y GR1 se muestran en las tablas 13, 16, 22 y 25 respectivamente. Se presenta el %CV global es decir considera las dos concentraciones evaluadas así como los analistas. El coeficiente de variación global no debe ser mayor al 3 %

**Tabla 11.** Exactitud del método en el medicamento INV1

ME] Sistema (µg/ml)	[ME] Método (µg/ml)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	% Cantidad nominal	DEA
1.0	4.0	98.54	98.46	99.44	98.81	100	0.8
2.0	5.0	98.48	100.68	100.61	99.92	100	0.2
4.0	7.0	100.49	98.70	97.74	98.98	100	0.8
8.0	11.0	101.38	100.92	101.26	101.18	100	1.3
10.0	13.0	98.64	99.17	99.12	98.98	100	0.9

Tabla 12. Repetibilidad del método en el medicamento INV1

ME] Sistema (µg/ml)	[ME] Método (µg/ml)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	%CV
1.0	4.0	98.54	98.46	99.44	98.81	0.55	0.6
2.0	5.0	98.48	100.68	100.61	99.92	1.25	1.3
4.0	7.0	100.49	98.70	97.74	98.98	1.40	1.4
8.0	11.0	101.38	100.92	101.26	101.18	0.24	0.2
10.0	13.0	98.64	99.17	99.12	98.98	0.29	0.3
Promedio=					99.5755		
DE=					1.0006		
CV=					1.0		

TABLA. 13. Reproducibilidad del método en el medicamento INV1

[ME] Método µg/ml	% Recuperado		
	Analista 1	Analista 2	Analista 3
4	97.96	100.60	97.96
13	97.21	98.83	98.51
Promedio	98.51		
DE	1.16		
% CV	1.2		

**Tabla 14.** Exactitud del método en el medicamento GM1

[ME] Sistema (µg/ml)	[ME] Método (µg/ml)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	% Cantidad nominal	DEA
1.0	4.0	102.29	101.95	102.68	102.31	100	2.3
2.0	5.0	98.52	99.54	98.27	98.78	100	1.2
4.0	7.0	97.79	97.10	98.06	97.65	100	2.3
8.0	11.0	101.87	101.90	101.16	101.64	100	1.6
10.0	13.0	99.04	99.10	99.46	99.20	100	0.8

Tabla 15. Repetibilidad del método en el medicamento GM1

[ME] Sistema (µg/ml)	[ME] Método (µg/ml)	% Recobro					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	%CV
1.0	4.0	102.29	101.95	102.68	102.31	0.37	0.4
2.0	5.0	98.52	99.54	98.27	98.78	0.68	0.7
4.0	7.0	97.79	97.10	98.06	97.65	0.50	0.5
8.0	11.0	101.87	101.90	101.16	101.64	0.42	0.4
10.0	13.0	99.04	99.10	99.46	99.20	0.23	0.2
Promedio=					99.92		
DE=					1.98		
CV=					2.0		

Tabla 16. Reproducibilidad del método en el medicamento GM1

% Recuperado			
[ME] Método µg/ml	Analista 1	Analista 2	Analista 3
4.0	96.48	96.486	99.09
13.0	97.738	97.90	98.86
Promedio	97.60		
DE	1.1		
% CV	1.1		

**Tabla 17.** Exactitud del método el medicamento en SM1

[ME] Sistema ($\mu\text{g/ml}$)	[ME] Método ($\mu\text{g/ml}$)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	% Cantidad nominal	DEA
1.0	4.0	101.29	99.12	99.53	99.98	100	0.02
2.0	5.0	97.32	99.37	98.70	98.46	100	1.5
4.0	7.0	100.33	99.95	99.50	99.93	100	0.1
8.0	11.0	99.37	99.92	101.33	100.21	100	0.2
10.0	13.0	100.05	99.67	98.86	99.53	100	0.5

TABLA 18. Repetibilidad del método en el medicamento SM1

ME] Sistema ($\mu\text{g/ml}$)	[ME] Método ($\mu\text{g/ml}$)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV
1.0	4.0	101.29	99.12	99.53	99.98	1.16	1.2
2.0	5.0	97.32	99.37	98.70	98.46	1.05	1.1
4.0	7.0	100.33	99.95	99.50	99.93	0.42	0.4
8.0	11.0	99.37	99.92	101.33	100.21	1.01	1.0
10.0	13.0	100.05	99.67	98.86	99.53	0.61	0.6
Promedio=					99.62		
DE=					0.69		
CV=					0.7		

Tabla 19. Reproducibilidad del método en el medicamento SM1

[ME] Método $\mu\text{g/ml}$	% Recuperado		
	Analista 1	Analista 2	Analista 3
4.0	100.64	100.64	101.66
13.0	97.95	97.48	98.42
Promedio	99.47		
DE	1.7		
% CV	1.7		

**TABLA 20.** Exactitud del método en el medicamento GB1

[ME] Sistema µg/ml	[ME] Método (µg/ml)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	% Cantidad nominal	DEA
1.0	4.0	99.87	100.28	99.87	100.00	100	0.0
2.0	5.0	99.96	99.65	98.95	99.52	100	0.5
4.0	7.0	98.90	98.34	99.35	98.86	100	1.1
8.0	11.0	99.61	100.54	100.63	100.26	100	0.3
10.0	13.0	100.04	99.54	99.34	99.64	100	0.4

TABLA 21. Repetibilidad del método en el medicamento en GB1

[ME] Sistema (µg/ml)	[ME] Método (µg/ml)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV
1.0	4.0	99.87	100.28	99.87	100.00	0.24	0.2
2.0	5.0	99.96	99.65	98.95	99.52	0.52	0.5
4.0	7.0	98.90	98.34	99.35	98.86	0.50	0.5
8.0	11.0	99.61	100.54	100.63	100.26	0.56	0.6
10.0	13.0	100.04	99.54	99.34	99.64	0.36	0.4
Promedio=					99.66		
DE=					0.532		
CV=					0.5		

TABLA 22. Reproducibilidad del método en el medicamento EN GB1

[ME] Método ug/ml	% Recuperado		
	Analista 1	Analista 2	Analista 3
4.0	104.0	102.45	102.96
13.0	102.91	102.59	102.27
Promedio	102.86		
DE	0.62		
%CV	0.6		

**Tabla 23.** Exactitud del método en el medicamento GR1

[ME] Sistema µg/ml	[ME] Método (µg/ml)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	% Cantidad nominal	DEA
1.0	4.0	98.30	99.05	100.62	99.33	100	0.7
2.0	5.0	99.88	99.23	98.31	99.14	100	0.9
4.0	7.0	99.64	99.43	99.50	99.52	100	0.5
8.0	11.0	100.91	101.28	100.21	100.80	100	0.8
10.0	13.0	99.05	98.88	99.60	99.18	100	0.8

TABLA 24. Repetibilidad del método en el medicamento GR1

[ME] Sistema (µg/ml)	[ME] Método (µg/ml)	% Recuperado					
		Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV
1.0	4.0	98.30	99.05	100.62	99.33	1.19	1.2
2.0	5.0	99.88	99.23	98.31	99.14	0.79	0.8
4.0	7.0	99.64	99.43	99.50	99.52	0.11	0.1
8.0	11.0	100.91	101.28	100.21	100.80	0.54	0.5
10.0	13.0	99.05	98.88	99.60	99.18	0.38	0.4
Promedio=					99.59		
DE=					0.6915		
CV=					0.7		

TABLA 25. Repetibilidad del método en el medicamento GR1

[ME] Método ug/mL	% Recuperado		
	Analista 1	Analista 2	Analista3
4.0	101.24	100.72	102.28
13.0	101.54	102.50	103.62
Promedio	101.98		
Desv. Estd	1.03		
%CV	1.0		

**Estabilidad de la solución de Meloxicam.**

Para evaluar la estabilidad de los medicamentos, se prepararon soluciones de 8.3 µg/mL de cada uno. Se determinó la concentración de cada medicamento al comparar la absorbancia ($\lambda=362$ nm) con la de una solución estándar de meloxicam a la misma concentración. Estas soluciones corresponden al tiempo cero. Las soluciones se dividieron y una porción de cada solución fue almacenada por 10 horas en refrigeración ($4 \pm 2^\circ\text{C}$), a temperatura ambiente y expuesta a la luz para evaluar la estabilidad. Después de este tiempo se determinó la concentración al comparar la absorbancia nuevamente con la de una solución de referencia recién preparada. Los resultados se muestran en las tablas 26 a 28

TABLA 26. Estabilidad de los medicamentos INV1 y GB1 en solución.

INV1			GB1		
Tiempo	[ME] µg/ml		Tiempo	[ME] µg/ml	
	Temperatura Ambiente	Refrigeración		Temperatura Ambiente	Refrigeración
T0	8.1	8.1	T0	8.1	8.1
T0	8.0	8.0	T0	8.0	8.0
T0	8.0	8.0	T0	8.0	8.0
10 h	8.1	7.8	10 h	7.7	8.1
10 h	8.1	7.9	10 h	7.7	8.1
10 h	7.9	7.5	10 h	7.6	7.8
Promedio	8.0	7.9	Promedio	7.9	8.0
DE	0.07	0.18	DE	0.07	0.10
%CV	0.88	2.23	%CV	0.88	1.28

TABLA 27. Estabilidad de los medicamentos SM1 y GR1 en solución

SM1			GR1		
Tiempo	[ME] µg/ml		Tiempo	[ME] µg/ml	
	Temperatura Ambiente	Refrigeración		Temperatura Ambiente	Refrigeración
T0	7.8	7.8	T0	7.4	7.4
T0	7.6	7.6	T0	7.3	7.3
T0	7.9	7.9	T0	7.4	7.4
10 h	7.5	7.5	10 h	7.7	7.6
10 h	7.4	7.6	10 h	7.7	7.3
10 h	7.5	7.7	10 h	7.4	7.8
Promedio	7.6	7.7	Promedio	7.5	7.5
DE	0.20	0.13	DE	0.18	0.20
%CV	2.65	1.75	%CV	2.40	2.74

**TABLA 28.** Estabilidad de los medicamento GM1 en solución

Tiempo	[ME] µg/ml	
	Temperatura Ambiente	Refrigeración
T0	7.2	7.2
T0	6.8	6.8
T0	7.2	7.2
10 h	7.4	7.0
10 h	7.3	7.0
10 h	7.1	6.7
Promedio	7.2	7.0
DE	0.21	0.20
%CV	2.95	2.82

Estabilidad de la solución estándar de referencia de Meloxicam.

La tabla 29, muestra los resultados obtenidos. Encontrado que el % CV es menor al 2 % por lo que la solución se considera estable durante 24 horas en cada condición evaluada.

TABLA 29. Estabilidad de la solución estándar de Meloxicam 8.3 µg/ml

Recién preparada	8.3	Recién preparada	8.3
Temperatura ambiente	8.4		8.4
	8.6	Refrigeración	8.5
Promedio	8.42		8.40
Des.std	0.13		0.11
% CV	1.54		1.31

Perfiles de Disolución

A continuación, se muestran los resultados de disolución promedios obtenidos para cada uno de los medicamentos de prueba (Tablas 30-38). Los valores individuales de cada lote en cada tiempo de muestreo de los medicamentos INV (1-3), GM (1-3), SM (1-3), GB (1-3), GR(1-2) se pueden consultar en las Tablas 47 a 51 respectivamente.

**Tabla 30.** Promedio, desviación estándar, % del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del % disuelto del INV1 e INV2

Tiempo Minutos	INV1					INV2				
	Promedio	DE	% CV	Máximo.	Mínimo	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	59.42	4.22	7.10	64.10	51.37	47.38	2.81	5.94	51.05	43.05
10	74.68	4.29	5.74	78.83	64.26	63.86	3.91	6.12	69.25	54.98
15	82.14	3.55	4.32	85.67	74.33	73.73	3.73	5.06	78.58	66.96
20	85.84	3.13	3.65	89.31	79.56	79.90	3.13	3.92	84.59	74.82
25	88.04	2.95	5.35	91.80	82.28	83.48	3.02	3.62	88.04	78.72
30	89.75	2.41	2.69	92.70	85.43	86.30	2.01	2.33	89.41	82.56
35	90.77	1.89	2.08	91.75	88.11	88.45	2.22	2.52	91.23	84.83
40	91.81	2.02	2.20	94.71	88.93	90.35	1.83	2.03	92.32	89.41
45	93.69	1.877	2.0	96.89	91.05	92.70	2.01	2.17	95.57	88.75

Tabla 31. Promedio, desviación estándar, % del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del % disuelto del INV 3

Tiempo Minutos	INV3				
	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0	0	0	0	0
5	48.51	3.91	8.05	54.12	40.89
10	65.02	5.60	8.62	74.81	54.52
15	75.66	5.50	7.26	82.05	63.64
20	81.23	5.07	6.24	86.87	69.91
25	85.68	3.83	4.47	90.33	76.84
30	88.42	3.80	4.30	94.01	80.52
35	90.38	3.44	3.81	94.98	84.40
40	91.95	3.28	3.56	96.74	86.22
45	94.39	3.33	3.53	99.42	88.78

**Tabla 32.** Promedio, desviación estándar, % del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del % disuelto del GM1 e GM2

GM1						GM2				
Tiempo Minutos	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	26.03	4.85	18.63	33.79	18.74	23.86	4.39	18.42	29.39	15.27
10	50.84	3.02	5.93	54.00	45.57	47.87	4.36	9.12	52.17	35.76
15	65.12	3.53	5.42	69.14	58.50	62.61	2.82	4.51	67.70	56.81
20	72.79	3.01	4.13	76.60	67.15	71.73	2.76	3.85	75.69	65.15
25	77.92	3.10	3.98	81.58	72.13	77.48	2.25	2.90	79.99	73.62
30	81.71	2.84	3.48	85.41	77.30	81.47	2.03	2.49	83.74	77.20
35	84.15	2.43	2.88	87.41	80.21	84.38	1.92	2.28	86.27	79.66
40	86.27	1.95	2.26	89.19	83.77	87.03	1.48	1.70	88.46	83.44
45	88.58	1.91	2.16	91.53	86.59	89.11	1.57	1.77	91.16	85.27
f2 (vs INV1)	46					44				
f2 (vs INV2)	59					55				
f2 (vs INV3)	54					52				

Tabla 33. Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del GM3

GM3					
Tiempo Minutos	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0	0	0	0	0
5	32.76	6.10	18.63	22.29	42.01
10	54.42	4.65	8.55	60.21	46.14
15	67.79	3.29	4.98	72.03	56.15
20	75.42	3.51	4.66	78.50	65.85
25	80.01	2.37	2.96	82.17	73.66
30	83.32	1.93	2.31	85.51	78.45
35	85.80	1.83	2.13	87.55	81.16
40	87.81	1.61	1.83	90.71	84.11
45	90.30	1.47	1.62	91.95	86.63
F2 (vs INV1)	50				
F2 (vs INV2)	67				
F2 (vs INV3)	61				

**Tabla 34.** Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del SM1 Y SM2

Tiempo Minutos	SM1					SM2				
	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	54.21	4.72	8.70	64.61	48.34	52.06	10.13	19.46	68.17	36.64
10	77.69	3.36	4.32	82.37	71.49	73.48	5.55	7.55	82.70	65.23
15	86.39	2.70	3.12	90.62	82.50	81.68	5.90	7.22	89.81	67.36
20	89.99	2.05	2.28	92.85	86.41	85.75	4.81	5.61	93.00	75.56
25	92.34	1.55	1.68	94.97	89.57	88.51	4.39	4.96	94.13	78.74
30	94.26	1.52	1.61	96.55	91.83	90.08	3.83	4.25	95.35	82.35
35	95.12	1.39	1.47	97.14	93.22	91.22	3.40	3.73	95.79	84.36
40	96.07	1.53	1.60	98.34	93.25	92.11	3.20	3.47	96.46	86.59
45	97.81	1.35	1.38	100.03	94.97	93.67	2.76	2.95	97.76	90.53
f2 (vs INV1)	70					98				
f2 (vs INV2)	53					64				
f2 (vs INV3)	57					70				

Tabla 35. Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto de SM3

Tiempo Minutos	SM3				
	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0	0	0	0	0
5	74.66	8.55	11.46	86.89	50.99
10	86.82	4.06	4.68	90.94	76.23
15	91.72	2.98	3.25	95.85	85.50
20	94.14	2.37	2.51	98.32	89.72
25	95.44	2.26	2.37	99.44	90.62
30	96.04	2.00	2.08	100.10	91.73
35	96.42	1.86	1.93	100.10	92.39
40	96.99	1.72	1.78	100.76	93.93
45	98.35	1.82	1.85	102.11	95.42
F2 (vs INV1)	57				
F2 (vs INV2)	45				
F2 (vs INV3)	47				

**Tabla 36.** Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del GB1 y GB2

Tiempo Minutos	GB1					GB2				
	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0.00	0	0	0	0	0.00	0	0	0	0
5	19.13	2.67	13.98	24.08	16.28	17.27	2.70	15.6	22.29	14.55
10	40.50	3.95	9.76	47.79	36.35	41.64	4.13	9.9	48.86	35.79
15	63.27	2.59	4.09	68.42	59.25	65.33	4.3	6.6	70.23	59.01
20	76.35	3.09	4.05	80.70	72.11	77.14	1.84	2.4	79.69	74.01
25	80.68	3.11	3.85	89.37	78.02	82.68	1.23	1.5	84.03	80.21
30	82.80	1.27	1.54	84.50	79.82	85.80	0.79	0.9	87.35	84.60
35	85.07	1.24	1.46	87.25	83.36	87.60	1.18	1.3	89.25	85.28
40	87.06	1.04	1.19	88.00	84.04	89.70	1.06	1.2	90.82	87.54
45	90.18	2.04	2.27	94.88	85.64	92.39	1.09	1.2	94.34	90.33
f2 (vs INV1)	43					44				
f2 (vs INV2)	52					55				
f2 (vs INV3)	50					53				

Tabla 37. Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto de GB3

Tiempo Minutos	GB3				
	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0.00	0	0	0.00	0.00
5	28.09	5.11	18.21	21.31	33.78
10	55.76	3.38	6.06	49.56	61.50
15	82.04	1.19	1.45	80.30	84.36
20	88.34	1.14	1.29	85.84	90.82
25	90.46	0.85	0.94	88.94	92.15
30	92.30	1.20	1.30	89.82	94.58
35	92.89	1.19	1.28	90.48	95.23
40	93.52	1.19	1.37	91.13	96.32
45	94.86	1.51	1.59	92.37	97.62
F2 (vs INV1)	59				
F2 (vs INV2)	61				
F2 (vs INV3)	65				



Tabla 38. Promedio, desviación estándar, por ciento del coeficiente de variación, valor máximo y mínimo del por ciento disuelto del GR1 y GR2

Tiempo Minutos	GR1					GR2				
	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo	Promedio	DE	% CV	Máximo	Mínimo
0	0.00	0.000	0	0	0	0	0	0	0	0
5	56.98	2.63	4.61	60.43	53.69	23.5	1.89	8.03	27.36	21.33
10	73.03	3.18	4.36	76.84	68.48	33.7	0.922	2.74	34.97	31.71
15	79.87	4.07	5.09	85.35	73.35	41.5	0.84	2.02	42.53	39.28
20	84.91	3.69	4.34	90.60	78.11	47.1	0.98	2.09	48.45	44.75
25	88.36	3.30	3.73	92.87	81.98	51.9	1.29	2.48	53.87	49.28
30	90.58	3.55	3.92	95.36	83.11	55.5	1.57	2.83	57.93	54.28
35	91.97	3.78	4.11	97.83	83.36	58.5	1.98	3.38	61.51	55.80
40	93.12	3.93	4.22	98.95	84.03	61.1	2.44	3.99	64.86	57.88
45	95.34	4.0	4.19	101.18	86.31	64.5	2.43	3.77	68.27	61.60
F2 (vs INV1)	89					24				
F2 (vs INV2)	65					27				
F2 (vs INV3)	72					26				

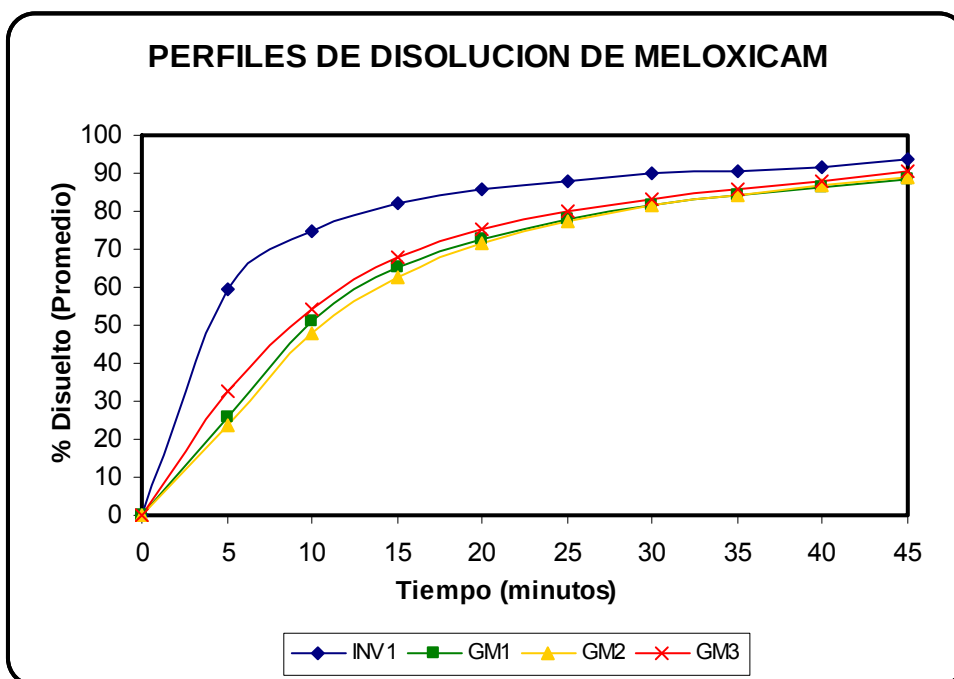


Figura 16. Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de GM contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1)

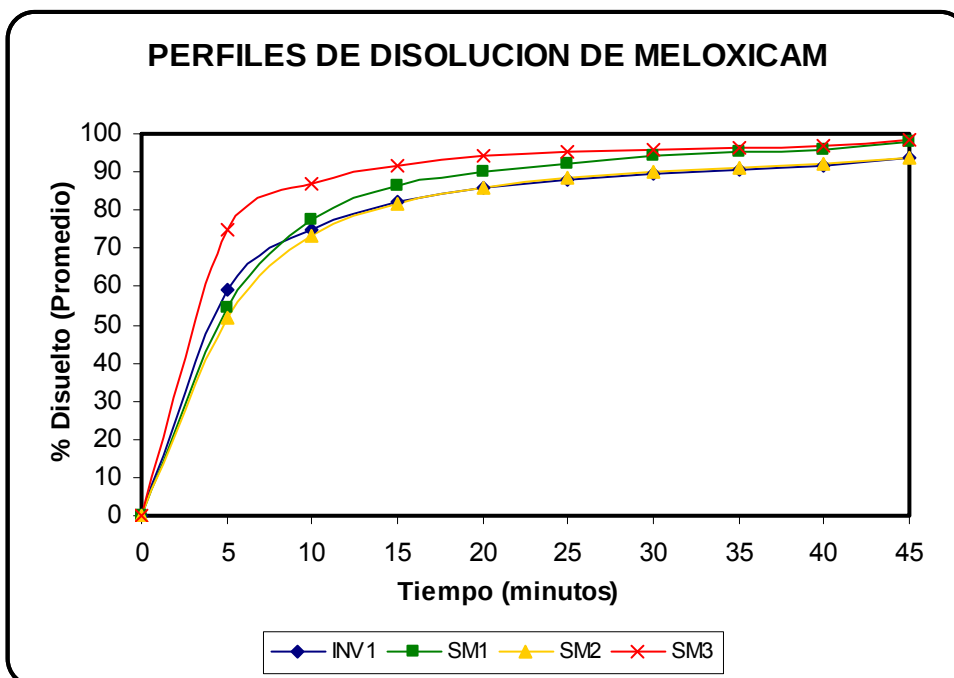


Figura 17. Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de SM contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1)

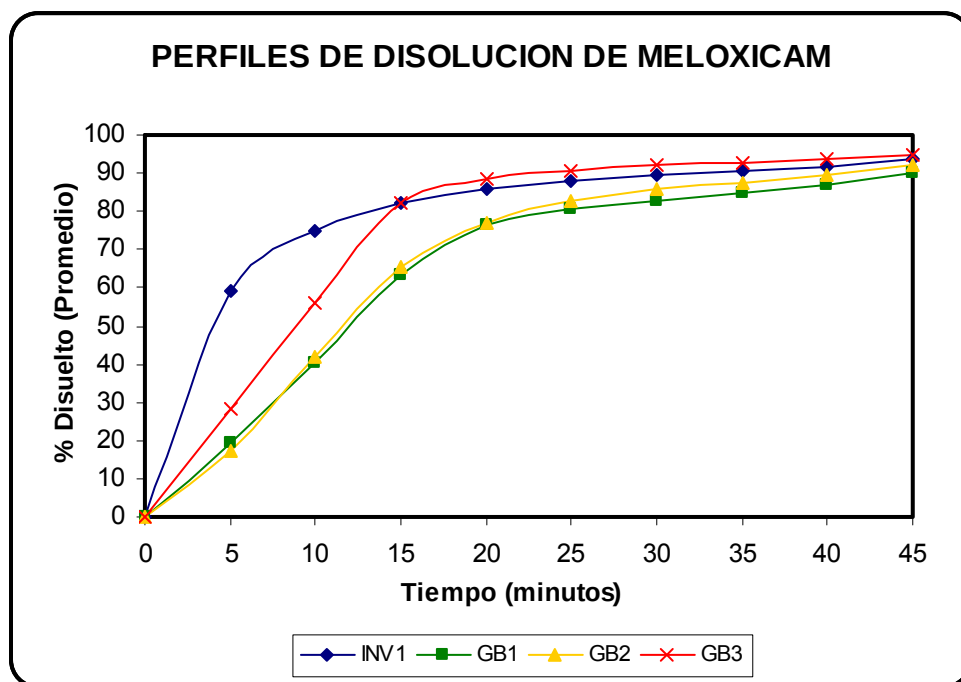


Figura 18. Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de GB contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1)

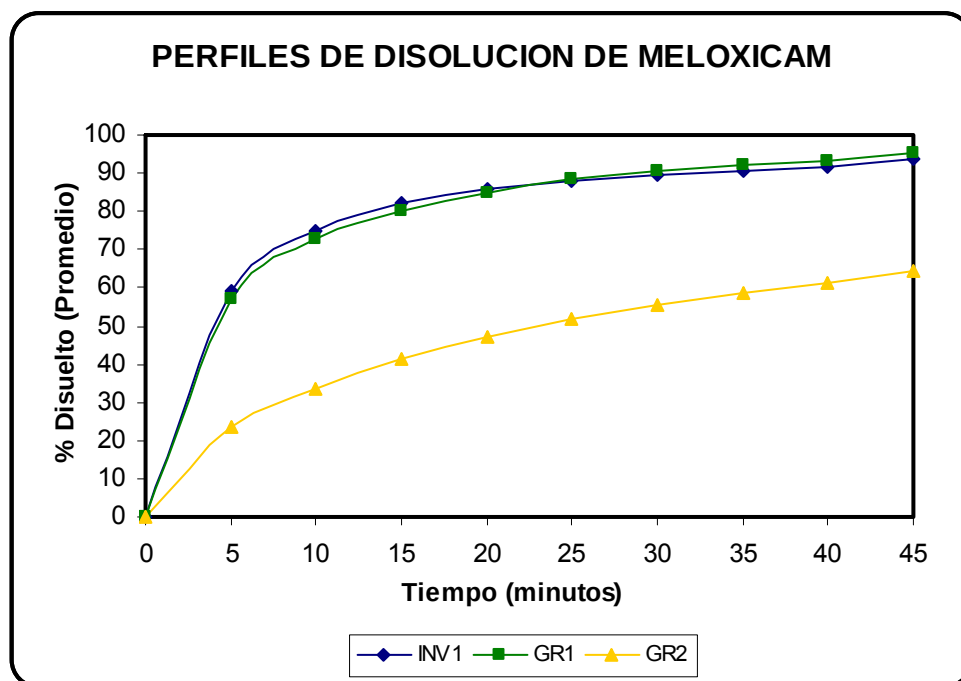


Figura 19 Comparación del perfil de disolución promedio de cada lote de GR contra el promedio de un lote del producto innovador (INV1)



DISCUSION DE RESULTADOS



DISCUSIÓN DE RESULTADOS.

Validación del sistema.

Linealidad del sistema. Como se puede apreciar en la Tabla 6, al obtener un coeficiente de regresión mayor a 0.99 y un por ciento de error relativo debido a la regresión menor al 2 por ciento, el sistema fue lineal en el intervalo de concentraciones de 1 a 10 $\mu\text{g/mL}$ de Meloxicam, es decir la respuesta es proporcional a la concentración.

Precisión del sistema. En la Tabla 7, se observa que el sistema fue preciso ya que se obtuvo un coeficiente de variación del factor de respuesta menor al 2 por ciento.

Influencia del filtro. La determinación de la influencia del filtro se realizó para corroborar que el filtro no retiene al Meloxicam y no contiene material extraíble por el medio de disolución. En la Tabla 9, se observa que el proceso de filtración no interfiere en la cuantificación del Meloxicam pues el porcentaje retenido es del 0.909%.

Selectividad. La Figura 9 y 10, muestran los espectros de absorción del estándar de Meloxicam y de los medicamentos de prueba evaluados (lote 1). Todos presentaron tres máximos de absorbancia en las mismas longitudes de onda, pero cabe señalar la longitud de onda a la cual se realizaron las lecturas para validar el método fue a 362 nm. (Ver tabla 8)

La validación del método

La validación del método analítico se realizó en el medicamento innovador y solo en un lote de los medicamentos prueba de los distintos proveedores.



Linealidad del método. La Tabla 10, incluye los valores del coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión de las curvas obtenidas para los medicamentos INV1, GM1, SM1, GB1 y GR1. El valor del coeficiente de regresión fue mayor a 0.99, el valor del por ciento de error relativo debido a la regresión fue menor al 3 por ciento, para cada uno de los medicamentos. Por lo anterior el método es lineal, es decir en el intervalo de concentraciones trabajadas hay una relación proporcional entre la absorbancia y la concentración, esto se aprecia mejor en las Figuras 11-14.

Exactitud. Las Tablas 11, 14, 17, 20 y 23 corresponden al los parámetros de exactitud del método en los medicamentos INV1, GM1, SM1, GB1 y GR1 respectivamente.

Para cada medicamento se cumplió que el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no varió con respecto a la cantidad nominal en más 3% en cada punto (desviación absoluta, DEA) para métodos espectrofotométricos el intervalo es de 97-103 %, es por tanto el método es exacto.

Repetibilidad. El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad fue menor al 3 % para cada medicamento evaluado (Ver tablas 12,15, 21 y 24) por lo que se cumplió con el parámetro de repetibilidad.

Reproducibilidad. Las Tablas 13, 16, 22 y 25, muestran que el cambio de analista no afectó la precisión del método de cada medicamento, ya que el coeficiente de variación global fue menor al 3 %.

Perfiles de disolución: En las Tablas 30 a 38, se presentan los valores de porcentaje disuelto, cantidad máxima y mínima disuelta del Meloxicam, así como el promedio y el coeficiente de variación que se obtuvieron del medicamento innovador INV (1-3), y de cada uno de los medicamentos evaluados, es decir de GM (1-3), SM1 (1-3), GB1 (1-3) y GR (1-2).



En las Tablas mencionadas, se observa que en el primer tiempo de muestreo, el coeficiente de variación del % disuelto fué menor al 20 % y menor al 10 % en los tiempos subsecuentes.

Lo anterior permite asegurar que los valores del factor de similitud obtenidos para cada lote de los medicamentos de prueba son válidos.

En las Figuras 16-19, se comparó el perfil de disolución promedio de cada uno de los tres lotes de cada medicamento, contra el perfil de disolución promedio de un lote del medicamento innovador. Para los diferentes medicamentos y diferentes lotes se aprecia que el perfil cuenta con por lo menos 2 puntos en su parte ascendente un punto en el punto de inflexión y mínimo dos puntos en la fase de la meseta.

La Tabla 39, muestra los valores de f2 de cada lote de los medicamentos evaluados cuando se compara contra los distintos lotes del medicamento innovador.

Medicamento de prueba	Valores de f2		
	INV1	INV2	INV3
GM1	46	59	54
GM2	44	55	52
GM3	50	67	61
SM1	70	53	53
SM2	98	64	70
SM3	57	45	47
GB1	43	52	50
GB2	44	55	53
GB2	59	61	65
GR1	89	65	72
GR2	24	27	26



Para dejar claro como el factor de similitud depende del lote de prueba nos concentraremos en los resultados que se obtienen al comparar distintos lotes contra un mismo lote del medicamento innovador.

Como se puede observar en la Tabla 39, del medicamento GM, dos de los lotes obtuvieron un valor de f_2 menor a 50 y solo GM3 obtuvo un valor igual a 50, es decir solo GM3 logró un perfil similar a INV1.

Del medicamento de SM los tres lotes obtuvieron un f_2 mayor a 50, lo cual permite decir que tienen perfiles de disolución similares a INV1. No sucedió lo mismo al comparar contra INV2 e INV3

Del medicamentos de GB, solo GB3 obtuvo un valor mayor a 50 (59), es decir que tienen perfiles de disolución similares a INV1.

En tanto que el medicamento de GR, GR1 obtiene un f_2 89 y GR2 de 24. al compararse contra INV1

Cabe señalar que GR2 presentó bajos valores de por ciento disuelto por lo cual su perfil no presenta una meseta debido a que su proceso de desintegración y disolución fue lento en comparación del INV1. Lo anterior es importante porque el proceso de disolución está relacionado con la actividad terapéutica del medicamento.

Si ahora observamos los valores de f_2 obtenidos de los medicamentos de prueba para sus distintos lotes al compararse contra los tres diferentes lotes del producto innovador se puede decir lo siguiente:

Del medicamento GM dos de los lotes obtuvieron un valor de f_2 menor a 50 al compararse contra INV1 y solo GM3 obtuvo un valor entre 50 y 100, al compararse contra cualquiera de los lotes del producto innovador, es decir solo GM3 logró un perfil similar a INV1, INV2 e INV3.



Con respecto al medicamento SM, SM1 y SM2 tienen perfiles de disolución similares a INV1, INV2 e INV3 y SM3 presentó un perfil similar únicamente al compararse contra INV1.

Del medicamento de GB, solo el lote GB3 obtuvo un valor entre 50 y 100 al compararse con cualquiera de los lotes del producto innovador, es decir que tienen perfiles de disolución similares a INV1, INV2 e INV3. .

En tanto que el medicamento de prueba GR, el lote 1 GR1 presento perfiles de disolución similares a INV1, INV2 e INV3 en contraste con GR2 cuyo perfil de disolución fue diferente a cualquiera de los perfiles obtenidos por los lotes del medicamento innovador.

Dado que los estudios de disolución se realizaron bajo condiciones experimentales controladas, el resultado puede estar relacionado con los procesos de manufactura pues siendo el mismo proveedor, mismo principio activo y forma farmacéutica, tendrían que tener resultados similares.

Distintos lotes de un mismo proveedor obtuvieron valores de f_2 muy variados. Para determinar que factor (proveedor, lote y vaso) fueron estadísticamente significativos para el resultado de porcentaje disuelto, se realizó el análisis de varianza (ANOVA) para cada tiempo de muestreo. A continuación se muestra una tabla ANOVA resumen para cada tiempo de muestreo (el análisis completo se encuentra en el apéndice III)



Tabla 40. Anova

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P	Tiempo (minutos)
EFFECTOS PRINCIPALES						
A:Lote	5564.62	2	2782.31	38.76	0.0000	5
B:Proveedor	37887.6	4	9471.91	131.94	0.0000	
C:Vaso	571.914	11	51.9922	0.72	0.7140	
RESIDUOS	10768.7	150	71.7912			
TOTAL (CORREGIDO)	54639.1	167				
A:Lote	5218.33	2	2609.16	39.45	0.0000	10
B:Proveedor	26064.9	4	6516.23	98.54	0.0000	
C:Vaso	601.476	11	54.6797	0.83	0.6134	
RESIDUOS	9919.6	150	66.1307			
TOTAL (CORREGIDO)	42446.7	167				
A:Lote	4702.07	2	2351.04	38.10	0.0000	15
B:Proveedor	11999.8	4	2999.96	48.62	0.0000	
C:Vaso	653.083	11	59.3712	0.96	0.4834	
RESIDUOS	9255.86	150	61.7057			
TOTAL (CORREGIDO)	28007.3	167				
A:Lote	3424.27	2	1712.13	30.14	0.0000	20
B:Proveedor	8695.96	4	2173.99	38.26	0.0000	
C:Vaso	426.398	11	38.7634	0.68	0.7538	
RESIDUOS	8522.19	150	56.8146			
TOTAL (CORREGIDO)	22338.4	167				
A:Lote	2755.65	2	1377.83	28.78	0.0000	25
B:Proveedor	7000.08	4	1750.02	36.55	0.0000	
C:Vaso	251.107	11	22.8279	0.48	0.9153	
RESIDUOS	7181.53	150	47.8769			
TOTAL (CORREGIDO)	18241.4	167				
A:Lote	2309.56	2	1154.78	25.89	0.0000	30
B:Proveedor	5811.11	4	1452.78	32.57	0.0000	
C:Vaso	142.012	11	12.9102	0.29	0.9871	
RESIDUOS	6691.15	150	44.6077			
TOTAL (CORREGIDO)	15875.3	167				
A:Lote	1928.7	2	964.352	23.86	0.0000	35
B:Proveedor	4950.1	4	1237.52	30.62	0.0000	
C:Vaso	137.258	11	12.478	0.31	0.9832	
RESIDUOS	6061.81	150	40.4121			
TOTAL (CORREGIDO)	13878.0	167				
A:Lote	1592.26	2	796.129	21.08	0.0000	40
B:Proveedor	4406.26	4	1101.57	29.17	0.0000	
C:Vaso	87.6375	11	7.96705	0.21	0.9967	
RESIDUOS	5664.51	150	37.7634			
TOTAL (CORREGIDO)	12441.6	167				
A:Lote	1467.62	2	733.811	20.93	0.0000	45
B:Proveedor	3886.02	4	971.506	27.71	0.0000	
C:Vaso	61.2311	11	5.56646	0.16	0.9991	
RESIDUOS	5259.81	150	35.0654			
TOTAL (CORREGIDO)	11269.5	167				



Un factor es estadísticamente significativo en la respuesta evaluada (porcentaje disuelto) si el Valor P obtenido es menor a 0.05.

En la tabla Anova se observa que el factor vaso no tuvo efecto significativo en el porcentaje disuelto ya que los valores de P para este factor en todos los tiempos de muestreo son mayores a 0.05.

Por su parte los factores lote y proveedor fueron estadísticamente significativos para la respuesta evaluada (porcentaje disuelto) ya que para cada tiempo de muestreo los valores de P fueron menores a 0.05 lo cual se correlaciona con los valores de f_2 obtenidos.

Para algunos fármacos es posible exentar las pruebas de bioequivalencia y realizar alguna extensión de los datos de bioequivalencia de fármacos de mayor a menor dosis, demostrando los perfiles de disolución similares, quedando en primera instancia la decisión de intercambiabilidad a los resultados de los perfiles de disolución. Este trabajo deja claro la relevancia de los perfiles de disolución, pues proporciona información acerca de la homogeneidad con que los lotes son elaborados siendo entonces un indicativo de control de calidad de los procesos de producción. Adicionalmente, si los productos seleccionados son GI con prueba C, podemos observar que las condiciones de disolución estudiadas no reflejan esta bioequivalencia, siendo entonces un indicativo de control de calidad



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

El sistema fue lineal y preciso en el intervalo de concentraciones de 1 a 10 ug/mL.

El método analítico por estándar adicionado para cuantificar Meloxicam en tabletas de 7.5 mg fue selectivo, lineal, exacto y preciso (repetible y reproducible) en un rango de concentraciones trabajadas y no hubo interferencia del tipo de filtro empleado en la metodología, por consiguiente el método puede emplearse para evaluar perfiles de disolución de tabletas que contenga Meloxicam.

Con los resultados obtenidos se puede establecer que existen diferencias entre lotes y proveedores, sin embargo, en virtud de que estos productos son GI en base a la prueba C, estos resultados solo indican que las condiciones de disolución pudieran no correlacionarse in vivo y que los resultados solo se relacionan con aspectos de control de calidad.

Dado que la decisión de intercambiabilidad depende de los lotes de prueba, es importante que la elaboración de los medicamentos se realice bajo BPM para garantizar la homogeneidad de los lotes, pues variaciones en el proceso de fabricación o en la formulación de los medicamentos implica cambios en la liberación del fármaco a partir del medicamento afectando la biodisponibilidad del mismo.



RESULTADOS DE LA VALIDACION

**TABLA 41** Linealidad del sistema

[ME] μg/mL	CURVA 1	CURVA 2	PROMEDIO	DE	%CV
1.0	0.055	0.054	0.0545	0.0007	1.3
2.0	0.111	0.11	0.1105	0.0007	0.6
4.0	0.22	0.224	0.222	0.0028	1.3
8.0	0.442	0.44	0.441	0.0014	0.3
10.0	0.558	0.554	0.556	0.0028	0.5
R	1.0000	1.0000	1.0000		
R ²	0.9999	0.9999	1.0000		
Pendiente	0.0557	0.0553	0.0555		
Ordenada Abs. 362 nm	-0.0008	0.0003	-0.0003		

TABLA 42. Linealidad del método en el medicamento INV 1

[ME] μg/mL Sistema	[ME] μg/mL Método	Abs = 362 nm Sistema	Abs. 362 nm Método					
			Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV %
1	4	0.0535	0.2060	0.2070	0.2100	0.2077	0.0021	1.0
2	5	0.106	0.2530	0.2590	0.2600	0.2573	0.0038	1.5
4	7	0.2205	0.3540	0.3480	0.3460	0.3493	0.0042	1.2
8	11	0.431	0.5510	0.5470	0.5500	0.5493	0.0021	0.4
10	13	0.546	0.6310	0.6320	0.6330	0.6320	0.0010	0.2
	b	-0.0006	0.0162	0.0189	0.0199	0.0183		
	m	0.0545	0.0479	0.0475	0.0475	0.0476		
	R	0.9999	0.9995	0.9997	0.9995	0.9997		
	R ²	0.9998	0.9990	0.9995	0.9991	0.9994		

**TABLA 43.** Linealidad del método en el medicamento GM1

[ME] µg/mL Sistema	[ME] µg/mL Método	Abs. = 362 nm Sistema	ABS = 362 nm Método					
			Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV %
1.0	4.0	0.0535	0.2060	0.2060	0.2090	0.2070	0.0017	0.8
2.0	5.0	0.106	0.2460	0.2490	0.2470	0.2473	0.0015	0.6
4.0	7.0	0.2205	0.3380	0.3360	0.3390	0.3377	0.0047	1.4
8.0	11.0	0.431	0.5470	0.5470	0.5400	0.5447	0.0040	0.7
10.0	13.0	0.546	0.6270	0.6270	0.6250	0.6263	0.0012	0.2
	b	-0.0006	0.0093	0.0105	0.0148	0.015		
	m	0.0545	0.0479	0.0478	0.0472	0.0476		
	R	0.9999	0.9992	0.9991	0.9995	0.9993		
	R ²	0.9998	0.9984	0.9983	0.9990	0.9986		

TABLA 44. Linealidad del método en el medicamento SM1

[ME] µg/mL Sistema	[ME] µg/mL Método	ABS. 362 nm Sistema	Abs. 362 nm Método					
			Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV %
1.0	4.0	0.0535	0.2050	0.2060	0.2030	0.2047	0.0015	0.7
2.0	5.0	0.106	0.2450	0.2550	0.2500	0.2500	0.0050	2.0
4.0	7.0	0.2205	0.3510	0.3540	0.3500	0.3517	0.0021	0.6
8.0	11.0	0.431	0.5430	0.5490	0.5560	0.5493	0.0065	1.2
10.0	13.0	0.546	0.6450	0.6450	0.6400	0.6433	0.0029	0.4
	b	-0.0006	0.0047	0.0113	0.0057	0.0072		
	m	0.0545	0.0491	0.0488	0.0493	0.0491		
	R	0.9999	0.9998	1.0000	0.9996	0.9999		
	R ²	0.9998	0.9996	1.0000	0.9992	0.9999		

**Tabla 46.** Linealidad del método en el medicamento GB1

[ME] µg/mL Sistema	[ME] µg/mL Método	ABS. 362 nm Sistema	Abs. 362 nm Método					
			Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV %
1	4	0.0535	0.1980	0.2000	0.1950	0.1977	0.0025	1.3
2	5	0.106	0.2470	0.2470	0.2420	0.2453	0.0029	1.2
4	7	0.2205	0.3410	0.3390	0.3410	0.3403	0.0012	0.3
8	11	0.431	0.5380	0.5410	0.5440	0.5410	0.0030	0.6
10	13	0.546	0.6380	0.6320	0.6350	0.6350	0.0030	0.5
	b	-0.0006	0.0017	0.0047	-0.0033	-0.0003		
	m	0.0545	0.0488	0.0484	0.0493	0.0476		
	R	0.9999	1.0000	0.9999	0.9999	0.9993		
	R ²	0.9998	0.9999	0.9997	0.9998	0.9986		

Tabla 46. Linealidad del método en el medicamento GR1

[ME] µg/mL Sistema	[ME] µg/mL Método	ABS. 362 nm Sistema	Abs. 362nm Método					
			Curva A	Curva B	Curva C	Promedio	DE	CV %
1	4	0.0535	0.2100	0.2070	0.2120	0.2097	0.0025	1.2
2	5	0.106	0.2620	0.2560	0.2550	0.2577	0.0038	1.5
4	7	0.2205	0.3590	0.3540	0.3540	0.3557	0.0029	0.8
8	11	0.431	0.5610	0.5590	0.5500	0.5567	0.0059	1.1
10	13	0.546	0.6480	0.6430	0.6430	0.6447	0.0029	0.4
	b	-0.0006	0.0163	0.0115	0.0164	0.0147	0.0142	
	m	0.0545	0.0490	0.0490	0.0483	0.0488	0.0487	
	R	0.9999	0.9998	0.9996	0.9999	0.9998	0.9998	
	R ²	0.9998	0.9995	0.9993	0.9998	0.9997	0.9996	



PORCIENTO DISUELTO POR PROVEEDOR



TABLA 47. Por ciento disuelto de los medicamentos INV1, INV2 e INV3

LOTE	VASO	TIEMPO (MINUTOS)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	1	60.17	76.97	83.60	87.25	89.51	90.18	91.75	91.75	93.00
1	2	61.09	78.12	85.45	89.31	91.80	92.03	91.13	93.58	94.85
1	3	56.00	74.64	83.57	86.98	88.79	90.37	90.81	92.37	93.63
1	4	51.61	69.56	77.79	82.80	86.19	90.37	90.02	91.79	94.39
1	5	62.71	77.90	84.54	87.95	89.76	91.79	91.56	92.23	93.48
1	6	64.10	78.83	85.24	88.42	90.69	91.81	93.60	94.71	96.89
1	7	61.09	77.43	85.67	89.31	91.12	92.70	94.04	94.48	96.43
1	8	60.63	73.75	80.61	82.89	84.93	86.73	88.74	88.96	91.07
1	9	59.47	71.90	78.77	82.86	84.90	86.70	88.71	88.93	91.05
1	10	51.37	64.26	74.33	79.56	82.28	85.43	88.11	89.45	92.24
1	11	61.79	75.83	82.46	85.19	87.00	88.58	89.25	90.36	92.49
1	12	62.95	76.98	83.62	87.49	89.52	91.32	91.55	93.11	92.49
2	1	50.34	64.38	76.94	82.95	86.63	88.46	90.51	92.32	94.03
2	2	50.58	64.38	73.68	81.08	83.84	85.90	88.18	91.12	92.59
2	3	47.75	63.19	74.36	81.07	84.75	86.80	90.90	91.80	93.51
2	4	47.52	58.28	67.58	75.22	79.36	82.56	84.83	87.09	88.75
2	5	50.34	61.80	70.64	76.19	78.72	83.30	85.80	86.93	89.72
2	6	51.05	65.55	77.65	82.04	86.18	88.47	91.20	91.88	94.72
2	7	46.58	66.20	76.90	82.25	84.94	87.09	89.16	91.60	92.62
2	8	47.28	69.25	78.58	84.59	88.04	89.41	91.23	91.82	94.53
2	9	44.15	66.26	73.36	80.46	84.16	86.47	88.74	90.87	95.57
2	10	43.05	54.98	66.96	74.82	79.33	86.19	86.26	89.61	91.59
2	11	46.48	65.90	73.97	78.62	82.46	85.41	87.89	89.72	92.79
2	12	43.50	66.14	74.10	79.53	83.37	85.50	86.70	89.49	91.96
3	1	47.98	67.25	78.24	84.05	87.05	90.27	93.01	94.15	97.03
3	2	47.74	70.54	81.06	86.17	90.33	94.01	94.92	96.74	99.42
3	3	50.34	70.09	79.67	86.87	89.42	91.48	92.85	94.22	97.56
3	4	48.22	65.37	70.52	75.40	83.72	86.70	88.76	90.80	94.33
3	5	52.94	67.75	78.27	83.61	87.08	89.61	92.12	93.71	94.76
3	6	54.12	74.81	82.05	86.47	90.17	92.69	94.98	94.98	97.87
3	7	49.40	63.26	81.26	81.26	85.65	88.18	90.24	92.05	94.00
3	8	44.91	60.18	73.51	83.04	85.81	85.35	87.63	89.45	91.37
3	9	44.20	58.77	72.56	77.67	82.99	84.60	86.65	87.56	89.45
3	10	40.89	54.52	63.64	69.91	76.84	80.52	84.40	86.22	88.79
3	11	48.22	62.79	71.67	78.64	82.34	87.17	87.17	89.21	92.95
3	12	53.18	64.93	75.45	81.72	86.81	90.48	91.86	94.35	95.18
	PROMEDIO	51.77	67.85	77.17	82.32	85.74	88.18	89.87	91.37	93.53
	D E	6.57	6.68	5.58	4.57	3.71	3.13	2.73	2.50	2.52
	%C V	13.00	10.00	7.00	6.00	4.00	4.00	3.00	3.00	3.00
	Máximo	64.10	78.83	85.67	89.31	91.80	94.01	94.98	96.74	99.42
	Mínimo	40.89	54.52	63.64	69.91	76.84	82.56	84.40	86.22	88.75



TABLA 48. Por ciento disuelto de los medicamentos GM1, GM2 y GM3

LOTE	Vaso	TIEMPO (MINUTOS)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	1	30.08	52.18	67.74	74.79	80.90	84.50	87.41	89.19	91.53
1	2	33.79	53.81	69.14	75.97	80.27	83.87	85.66	87.21	89.98
1	3	31.47	55.18	67.83	73.00	77.75	81.12	83.36	85.36	87.66
1	4	21.52	45.57	58.50	67.15	72.13	77.30	80.21	83.77	86.50
1	5	24.07	46.85	62.64	69.01	74.67	79.62	82.30	84.53	86.59
1	6	31.70	52.19	65.92	72.97	77.72	80.65	84.00	86.45	88.31
1	7	22.68	49.83	66.31	74.73	80.39	84.21	86.45	88.01	90.56
1	8	27.54	54.00	66.13	75.01	80.66	84.26	86.50	88.06	90.16
1	9	22.68	47.99	63.55	70.61	74.68	77.61	86.33	85.00	85.73
1	10	18.74	49.12	59.19	69.66	75.09	79.14	81.15	82.93	86.99
1	11	21.75	50.75	65.40	74.04	79.25	82.85	81.50	86.62	88.49
1	12	26.38	52.62	69.09	76.60	81.58	85.41	84.96	88.07	90.40
2	1	27.54	48.25	61.75	72.90	79.24	83.74	85.75	87.75	89.63
2	2	21.52	46.61	60.79	72.85	79.19	83.02	86.15	87.93	90.48
2	3	19.67	45.91	61.70	72.85	78.05	82.10	84.78	87.23	89.55
2	4	22.68	46.38	64.46	71.06	77.17	81.44	84.80	88.14	89.13
2	5	28.00	48.02	61.52	72.22	77.42	81.02	83.71	85.49	87.57
2	6	29.39	52.17	66.13	75.69	79.99	83.36	86.27	88.05	89.93
2	7	23.60	50.53	62.66	71.53	78.32	82.37	85.28	87.73	90.28
2	8	25.46	48.70	60.60	65.15	74.43	79.60	82.96	86.29	88.38
2	9	19.44	48.90	64.00	73.10	78.53	82.36	85.49	87.94	91.16
2	10	15.27	35.76	56.81	69.32	73.62	78.57	82.38	85.93	88.24
2	11	29.39	51.71	63.15	69.53	74.05	77.20	79.66	83.44	85.27
2	12	24.30	51.45	67.70	74.53	79.73	82.88	85.34	88.46	89.67
3	1	30.51	54.55	68.70	77.01	81.37	84.34	87.06	88.64	91.45
3	2	30.74	55.25	67.78	75.86	80.45	83.64	86.36	87.94	90.74
3	3	28.63	48.24	64.94	73.02	78.30	81.49	83.76	86.24	89.03
3	4	35.67	49.44	64.29	73.99	78.58	82.45	85.40	87.21	91.36
3	5	40.37	59.50	72.03	78.50	82.17	85.36	87.18	87.63	91.33
3	6	31.92	55.02	70.80	78.19	81.63	85.51	87.55	90.71	91.95
3	7	30.27	46.14	64.71	73.94	78.99	82.87	85.14	87.62	89.73
3	8	37.55	59.02	70.39	78.01	81.22	83.96	86.23	88.03	90.15
3	9	24.88	51.48	66.80	76.03	81.08	83.36	87.44	89.02	91.38
3	10	22.29	56.13	61.70	65.86	73.66	78.45	81.17	84.11	86.64
3	11	42.01	60.21	71.12	77.58	81.25	83.53	85.58	87.61	89.49
3	12	38.25	58.09	70.16	77.08	81.44	84.86	86.68	88.93	90.38
	PROMEDIO	27.55	51.04	65.17	73.31	78.47	82.17	84.78	87.03	89.33
	D E	6.32	4.80	3.80	3.41	2.76	2.39	2.15	1.76	1.77
	% C V	23.00	9.00	6.00	5.00	4.00	3.00	3.00	2.00	2.00
	Máximo	42.01	60.21	72.03	78.50	82.17	85.51	87.55	90.71	91.95
	Mínimo	15.27	35.76	58.50	65.15	72.13	77.20	79.66	83.77	85.27



TABLA 49. Por ciento disuelto de los medicamentos SM1, SM2 y SM3

LOTE	Vaso	TIEMPO (MINUTOS)								
		52.30	74.95	83.45	87.57	92.79	93.02	93.69	95.26	97.44
1	1	59.27	76.60	90.62	91.31	93.13	94.26	95.38	95.83	97.35
1	2	50.90	79.33	87.38	91.72	92.85	95.79	96.47	97.81	99.35
1	3	53.69	71.49	82.75	86.41	92.77	93.67	93.22	95.68	97.65
1	4	56.48	78.44	86.25	90.59	90.59	95.11	96.01	96.46	97.54
1	5	64.61	81.95	88.84	90.67	92.72	93.62	95.64	97.43	98.52
1	6	54.16	76.34	84.39	88.73	90.55	92.13	93.25	93.25	94.97
1	7	57.18	82.37	89.73	92.47	94.97	96.55	97.00	98.34	99.21
1	8	54.85	79.12	86.71	90.13	91.50	95.57	94.89	95.79	97.75
1	9	48.34	73.31	82.50	87.53	89.57	91.83	93.86	94.08	96.48
1	10	48.81	80.94	85.99	89.88	92.38	93.73	94.86	95.31	97.49
1	11	49.97	77.48	88.05	92.85	94.21	95.79	97.14	97.59	100.03
1	12	59.59	69.51	78.22	82.55	86.18	86.86	87.98	88.20	90.53
2	1	52.64	76.85	84.65	87.84	91.47	91.69	92.14	92.58	94.29
2	2	36.64	65.23	79.68	82.87	86.04	87.85	90.31	90.54	92.22
2	3	42.20	71.26	79.97	84.30	86.57	88.37	89.49	90.39	91.84
2	4	49.39	72.22	80.47	83.89	86.84	89.10	90.44	91.33	92.58
2	5	38.96	71.24	80.18	84.06	86.10	87.68	88.57	90.13	91.59
2	6	52.64	77.31	87.17	91.05	93.77	95.35	95.79	96.46	97.76
2	7	67.94	82.70	89.81	93.00	94.13	95.26	95.71	96.38	97.23
2	8	68.17	81.09	87.74	90.93	92.06	93.64	94.31	95.87	96.27
2	9	47.30	65.75	67.36	75.56	78.74	82.35	84.36	86.59	89.13
2	10	52.41	71.77	80.03	84.13	88.22	90.24	91.81	92.48	94.64
2	11	56.81	76.87	84.90	88.77	91.95	92.62	93.75	94.41	95.92
2	12	86.89	88.26	91.87	94.35	95.91	96.13	96.35	96.35	98.75
3	1	76.14	88.42	93.17	94.75	96.53	96.76	96.98	97.20	98.06
3	2	79.12	90.94	93.20	94.55	95.22	95.22	95.66	95.66	96.51
3	3	50.99	76.23	85.50	90.22	94.03	96.03	97.35	98.45	100.44
3	4	75.92	89.10	93.85	96.10	98.11	97.67	97.89	98.33	99.64
3	5	75.69	89.56	93.40	95.42	96.32	96.32	96.54	96.98	97.84
3	6	77.97	87.07	92.27	94.74	94.74	95.41	96.29	96.51	98.47
3	7	68.37	89.06	95.85	98.32	99.44	100.10	100.10	100.76	102.11
3	8	77.06	86.15	90.90	92.70	93.37	94.04	94.48	95.36	96.42
3	9	75.69	81.83	86.35	89.72	90.62	91.73	92.39	93.93	95.42
3	10	73.86	86.36	91.79	93.81	94.93	96.27	96.04	97.14	98.23
3	11	78.20	88.89	92.51	94.98	96.10	96.77	96.99	97.21	98.29
3	12	60.31	79.33	86.60	89.96	92.10	93.46	94.25	95.06	96.61
	PROMEDIO	13.00	7.09	5.77	4.74	4.09	3.60	3.22	3.08	2.92
	D E	22.00	9.00	7.00	5.00	4.00	4.00	3.00	3.00	3.00
	% C V	86.89	90.94	95.85	98.32	99.44	100.10	100.10	100.76	102.11
	Máximo	36.64	65.75	67.36	75.56	78.74	82.35	84.36	86.59	89.13
	Mínimo	52.30	74.95	83.45	87.57	92.79	93.02	93.69	95.26	97.44

**Tabla 50.** Por ciento disuelto de los medicamentos GB1,GB2 Y GB3

LOTE	Vaso	TIEMPO (MINUTOS)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	1	16.74	36.35	61.52	72.11	78.17	82.18	85.28	87.26	89.80
1	2	17.66	36.58	63.11	73.93	79.31	82.88	85.76	87.08	90.06
1	3	22.01	41.62	67.47	78.74	79.42	82.76	86.08	87.41	90.60
1	4	17.20	36.35	59.25	73.00	89.37	81.79	85.56	87.98	90.74
1	5	16.97	37.03	63.56	73.93	78.19	83.54	85.09	86.42	89.82
1	6	18.57	38.18	64.03	79.59	80.48	79.82	86.02	88.00	91.21
1	7	16.28	41.82	62.22	79.81	78.02	84.50	83.59	84.04	85.64
1	8	18.11	38.41	60.85	59.25	82.04	83.82	85.60	87.14	90.11
1	9	24.08	47.79	68.42	78.12	82.83	81.71	87.25	87.47	94.88
1	10	17.66	43.42	62.69	72.73	80.46	83.36	83.36	87.11	89.86
1	11	22.01	42.30	62.03	76.33	79.82	83.84	83.84	87.36	90.34
1	12	22.24	46.18	64.09	77.26	80.09	83.43	83.43	87.40	89.04
2	1	15.49	38.13	63.42	75.19	80.93	85.04	87.30	88.43	91.47
2	2	15.25	40.69	67.38	77.77	82.81	85.55	88.73	89.86	92.68
2	3	16.43	44.67	70.19	78.50	82.86	86.51	89.01	90.59	92.51
2	4	19.01	45.15	69.75	78.52	83.11	86.53	89.25	90.38	92.53
2	5	14.55	35.79	61.55	74.01	80.21	84.77	86.81	88.39	90.74
2	6	15.25	39.06	64.36	77.51	83.02	87.35	88.71	90.74	92.90
2	7	19.95	39.32	59.74	74.51	83.23	84.60	85.28	87.54	90.33
2	8	21.12	46.56	70.23	79.69	84.28	85.88	86.79	90.40	93.23
2	9	15.02	48.86	69.75	78.52	83.79	86.08	88.12	90.15	92.52
2	10	15.02	37.42	59.01	76.55	82.28	85.48	86.84	89.32	93.05
2	11	22.29	44.47	67.44	78.75	84.03	86.08	87.44	90.82	94.34
2	12	17.84	39.54	61.12	76.12	81.63	85.74	86.87	89.80	92.40
3	1	21.31	53.09	82.46	88.48	90.69	92.02	92.67	93.11	93.71
3	2	21.53	52.42	81.11	88.02	90.68	92.00	92.00	92.66	93.69
3	3	23.80	55.81	82.94	88.73	91.17	92.27	92.49	93.36	93.69
3	4	26.30	55.83	81.38	85.84	88.94	89.82	90.48	91.13	92.37
3	5	22.89	53.55	81.57	88.26	90.70	92.02	92.46	92.89	93.93
3	6	26.07	54.70	82.27	87.84	90.72	91.38	92.04	92.48	93.73
3	7	33.78	56.32	80.30	87.88	89.66	92.08	93.61	94.05	95.98
3	8	31.06	59.01	81.20	87.89	89.66	92.08	93.62	93.84	95.54
3	9	34.00	49.56	83.18	88.31	89.86	92.28	92.72	94.03	95.08
3	10	34.00	59.70	84.36	90.82	92.15	94.58	95.23	96.32	97.62
3	11	34.00	61.50	83.02	88.82	91.04	93.90	93.90	94.77	96.71
3	12	28.34	57.64	80.73	89.20	90.31	93.17	93.39	93.61	95.75
	PROMEDIO	21.49	45.97	70.21	80.01	84.61	86.97	88.52	90.09	92.46
	D E	5.98	7.96	9.00	6.93	4.70	4.16	3.50	2.91	2.48
	% C V	28.00	17.00	13.00	9.00	6.00	5.00	4.00	3.00	3.00
	Máximo	33.78	61.50	84.36	90.82	92.15	94.58	95.23	96.32	97.62
	Mínimo	14.55	35.79	59.01	59.25	78.02	79.82	83.36	84.04	85.64



TABLA 5.1 Por ciento disuelto de los medicamentos GR1 y GR2

LOTE	VASO	TIEMPO (MINUTOS)								
		5	10	15	20	25	30	35	40	45
1	1	60.43	76.84	85.35	90.60	92.87	95.36	97.83	98.95	101.18
1	2	54.16	70.80	77.69	82.03	84.76	86.34	88.37	89.48	91.61
1	3	58.57	75.21	83.95	86.92	90.78	92.36	94.16	95.72	97.92
1	4	53.92	71.72	79.76	84.56	89.79	94.08	94.08	95.43	97.84
1	5	60.20	76.38	83.50	87.85	90.57	92.38	94.40	95.52	97.48
1	6	56.94	71.74	78.63	82.97	85.93	87.74	89.98	91.10	93.47
1	7	53.92	68.48	74.00	78.11	81.98	83.11	83.36	84.03	86.31
1	8	56.48	73.12	80.48	84.82	88.23	89.36	90.93	91.82	94.20
1	9	56.48	73.12	73.35	85.23	84.78	90.20	91.55	93.12	95.06
1	10	53.69	67.10	75.60	79.94	87.67	89.93	90.38	91.27	92.97
1	11	59.97	75.91	83.27	87.84	91.25	92.38	93.50	94.84	96.80
1	12	59.04	75.91	82.80	88.52	91.25	93.73	95.08	96.20	99.29
2	1	22.96	33.79	42.05	47.29	53.87	57.93	61.51	64.86	68.27
2	2	21.56	32.63	41.58	46.59	52.03	55.42	58.55	60.56	63.71
2	3	21.80	33.79	41.81	47.29	52.27	56.33	59.02	62.36	65.31
2	4	23.65	33.34	41.82	47.52	53.42	57.70	61.51	64.85	68.27
2	5	21.33	31.71	39.28	44.75	49.28	52.89	55.80	58.03	61.60
2	6	22.03	33.33	40.89	46.37	51.13	54.28	57.65	60.54	63.69
2	7	25.51	34.50	42.53	48.45	52.76	57.05	60.41	62.86	66.70
2	8	22.96	34.02	41.36	47.52	52.05	54.76	57.00	59.01	61.91
2	9	25.97	34.96	41.15	47.54	52.53	55.68	58.82	61.50	64.88
2	10	27.36	34.97	41.62	48.23	52.54	56.15	59.29	62.18	65.80
2	11	23.42	33.80	41.82	46.38	50.69	54.30	56.76	58.55	61.67
2	12	23.65	33.80	42.28	46.84	50.70	53.85	55.87	57.88	62.34
	PROMEDIO	40.25	53.37	60.69	66.01	70.13	73.05	75.24	77.11	79.93
	D.E	17.24	20.21	19.80	19.53	18.75	18.10	17.34	16.67	16.08
	% C V	43.00	38.00	33.00	30.00	27.00	25.00	23.00	22.00	20.00
	Máximo	60.43	76.84	85.35	90.60	92.87	95.36	97.83	98.95	101.18
	Mínimo	21.33	31.71	39.28	44.75	49.28	54.28	55.80	57.88	61.60



ANÁLISIS DE VARIANZA



ANOVA Multifactorial - disuelto_5

Variable dependiente: disuelto_5

Factores:

Lote

Proveedor

Vaso

Número de casos completos: 168

El StatAdvisor

Este procedimiento ejecuta un análisis de varianza de varios factores para disuelto_5. Realiza varias pruebas y gráficas para determinar que factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre disuelto_5. También evalúa la significancia de las interacciones entre los factores, si es que hay suficientes datos. Las pruebas-F en la Tabla ANOVA le permitirán identificar los factores significativos. Para cada factor significativo, las Pruebas de Rangos Múltiples le dirán cuales medias son significativamente diferentes de otras. La Gráfico de Medias y la Gráfica de Interacciones le ayudarán a interpretar los efectos significativos. Los Gráficos de Residuos le ayudarán a juzgar si los datos han violado los supuestos subyacentes al análisis de varianza.

Tabla 52 Análisis de Varianza para disuelto_5 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	5564.62	2	2782.31	38.76	0.0000
B:Proveedor	37887.6	4	9471.91	131.94	0.0000
C:Vaso	571.914	11	51.9922	0.72	0.7140
RESIDUOS	10768.7	150	71.7912		
TOTAL (CORREGIDO)	54639.1	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

El StatAdvisor

La Tabla ANOVA descompone la variabilidad de disuelto_5 en contribuciones debidas a varios factores. Puesto que se ha escogido la suma de cuadrados Tipo III (por omisión), la contribución de cada factor se mide eliminando los efectos de los demás factores. Los valores-P prueban la significancia estadística de cada uno de los factores. Puesto que 2 valores-P son menores que 0.05, estos factores tienen un efecto estadísticamente significativo sobre disuelto_5 con un 95.0% de nivel de confianza.

**Tabla 53.** Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para disuelto_5 con intervalos de confianza del 95.0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	168	40.847			
Lote					
1	60	43.1546	1.09386	40.9933	45.316
2	60	32.8164	1.09386	30.655	34.9778
3	48	46.5701	1.28266	44.0357	49.1045
Proveedor					
GB	36	21.495	1.41216	18.7046	24.2853
GM	36	27.5491	1.41216	24.7587	30.3394
GR	24	43.1114	1.80016	39.5544	46.6683
INV	36	51.7705	1.41216	48.9802	54.5608
SM	36	60.3094	1.41216	57.5191	63.0997
Vaso					
1	14	42.1649	2.26921	37.6812	46.6487
2	14	40.8333	2.26921	36.3495	45.317
3	14	39.366	2.26921	34.8822	43.8497
4	14	37.297	2.26921	32.8133	41.7808
5	14	41.7248	2.26921	37.2411	46.2086
6	14	42.0283	2.26921	37.5445	46.512
7	14	41.1293	2.26921	36.6456	45.6131
8	14	42.4689	2.26921	37.9851	46.9526
9	14	41.317	2.26921	36.8332	45.8008
10	14	37.0483	2.26921	32.5645	41.532
11	14	42.4565	2.26921	37.9728	46.9403
12	14	42.3303	2.26921	37.8465	46.814

El StatAdvisor

Esta Tabla muestra la media de disuelto_5 para cada uno de los niveles de los factores. También muestra los errores estándar de cada media, los cuales son una medida de la variabilidad en su muestreo. Las dos columnas de la extrema derecha muestran intervalos de confianza del 95.0% para cada una de las medias. Pueden desplegarse estas medias e intervalos seleccionado Gráfico de Medias de la lista de Opciones Gráficas.

Pruebas de Múltiple Rangos para disuelto_5 por Lote

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
2	60	32.8164	1.09386	X
1	60	43.1546	1.09386	X
3	48	46.5701	1.28266	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1 - 2	*	10.3382	3.05662
1 - 3	*	-3.41546	3.33088
2 - 3	*	-13.7537	3.33088

* indica una diferencia significativa.

El StatAdvisor

Esta Tabla aplica un procedimiento de comparación múltiple para determinar cuáles medias son significativamente diferentes de otras. La mitad inferior de la salida muestra las diferencias estimadas entre cada par de medias.



El asterisco que se encuentra al lado de los 3 pares indica que estos pares muestran diferencias estadísticamente significativas con un nivel del 95.0% de confianza. En la parte superior de la página, se han identificado 3 grupos homogéneos según la alineación de las X's en columnas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre aquellos niveles que compartan una misma columna de X's. El método empleado actualmente para discriminar entre las medias es el procedimiento de diferencia mínima significativa (LSD) de Fisher. Con este método hay un riesgo del 5.0% al decir que cada par de medias es significativamente diferente, cuando la diferencia real es igual a 0.

ANOVA Multifactorial - disuleto 10

Tabla 54. Análisis de Varianza para disuleto_10 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	5218.33	2	2609.16	39.45	0.0000
B:Proveedor	26064.9	4	6516.23	98.54	0.0000
C:Vaso	601.476	11	54.6797	0.83	0.6134
RESIDUOS	9919.6	150	66.1307		
TOTAL (CORREGIDO)	42446.7	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 55. Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para disuleto_10 con intervalos de confianza del 95.0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	168	59.96			
Lote					
1	60	63.349	1.04985	61.2746	65.4234
2	60	52.113	1.04985	50.0386	54.1874
3	48	64.418	1.23105	61.9855	66.8504
Proveedor					
GB	36	45.9668	1.35535	43.2888	48.6449
GM	36	51.0429	1.35535	48.3649	53.721
GR	24	55.603	1.72773	52.1892	59.0169
INV	36	67.8542	1.35535	65.1762	70.5323
SM	36	79.3329	1.35535	76.6549	82.011
Vaso					
1	14	59.6131	2.17791	55.3098	63.9165
2	14	60.2716	2.17791	55.9682	64.575
3	14	60.2815	2.17791	55.9781	64.5848
4	14	56.8613	2.17791	52.5579	61.1647
5	14	59.7251	2.17791	55.4218	64.0285
6	14	61.3155	2.17791	57.0121	65.6188
7	14	59.6193	2.17791	55.316	63.9227
8	14	62.1611	2.17791	57.8578	66.4645
9	14	60.4324	2.17791	56.1291	64.7358
10	14	55.5979	2.17791	51.2946	59.9013
11	14	61.7392	2.17791	57.4358	66.0425
12	14	61.9016	2.17791	57.5983	66.205

**Pruebas de Múltiple Rangos para disuleto_10 por Lote**

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
2	60	52.113	1.04985	X	1 - 2	*	11.236	2.93365
1	60	63.349	1.04985	X	1 - 3		-1.06896	3.19687
3	48	64.418	1.23105	X	2 - 3	*	-12.305	3.19687

* indica una diferencia significativa.

ANOVA Multifactorial - Disuelto 15**Tabla 56** Análisis de Varianza para Disuelto 15 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	4702.07	2	2351.04	38.10	0.0000
B:Proveedor	11999.8	4	2999.96	48.62	0.0000
C:Vaso	653.083	11	59.3712	0.96	0.4834
RESIDUOS	9255.86	150	61.7057		
TOTAL (CORREGIDO)	28007.3	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 57. Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 15 con intervalos de confianza del 95.0%

Nivel	Casos	Media	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior
MEDIA GLOBAL	168	72.4208			
Lote					
1	60	75.3567	1.01411	73.3529	77.3605
2	60	64.9717	1.01411	62.9679	66.9755
3	48	76.9341	1.18915	74.5844	79.2837
Proveedor					
GB	36	70.2144	1.30922	67.6275	72.8013
GM	36	65.1713	1.30922	62.5844	67.7582
GR	24	62.9477	1.66893	59.6501	66.2454
INV	36	77.1736	1.30922	74.5867	79.7605
SM	36	86.5971	1.30922	84.0102	89.184
Vaso					
1	14	72.8822	2.10379	68.7253	77.0391
2	14	73.7324	2.10379	69.5755	77.8893
3	14	73.8371	2.10379	69.6803	77.994
4	14	69.8839	2.10379	65.727	74.0408
5	14	72.4806	2.10379	68.3237	76.6375
6	14	73.9599	2.10379	69.803	78.1168
7	14	72.5128	2.10379	68.3559	76.6697
8	14	73.883	2.10379	69.7261	78.0399
9	14	72.5196	2.10379	68.3627	76.6765
10	14	66.9398	2.10379	62.7829	71.0967
11	14	72.7296	2.10379	68.5727	76.8865
12	14	73.6889	2.10379	69.532	77.8458



Pruebas de Múltiple Rangos para Disuelto 15 por Lote

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
2	60	64.9717	1.01411	X	1 - 2	*	10.385	2.8338
1	60	75.3567	1.01411	X	1 - 3		-1.57738	3.08806
3	48	76.9341	1.18915	X	2 - 3	*	-11.9624	3.08806

* indica una diferencia significativa.

ANOVA Multifactorial - Disuelto 20

Número de casos completos: 168

Tabla 58 Análisis de Varianza para Disuelto_20 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	3424.27	2	1712.13	30.14	0.0000
B:Proveedor	8695.96	4	2173.99	38.26	0.0000
C:Vaso	426.398	11	38.7634	0.68	0.7538
RESIDUOS	8522.19	150	56.8146		
TOTAL (CORREGIDO)	22338.4	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 59. Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto_20 con intervalos de confianza del 95.0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	168	78.662			
Lote					
1	60	81.6272	0.973093	79.7045	83.55
2	60	72.3157	0.973093	70.3929	74.2384
3	48	82.0431	1.14105	79.7885	84.2977
Proveedor					
GB	36	80.0145	1.25626	77.5323	82.4968
GM	36	73.3147	1.25626	70.8325	75.797
GR	24	67.6984	1.60142	64.5341	70.8627
INV	36	82.3242	1.25626	79.8419	84.8064
SM	36	89.9582	1.25626	87.4759	92.4404
Vaso					
1	14	79.2508	2.01869	75.2621	83.2396
2	14	79.7076	2.01869	75.7189	83.6964
3	14	79.68	2.01869	75.6913	83.6688
4	14	76.3145	2.01869	72.3258	80.3033
5	14	78.5208	2.01869	74.5321	82.5096
6	14	80.0454	2.01869	76.0566	84.0341
7	14	79.1954	2.01869	75.2066	83.1841
8	14	78.8608	2.01869	74.8721	82.8496
9	14	78.9019	2.01869	74.9131	82.8906
10	14	74.4747	2.01869	70.4859	78.4634
11	14	78.7119	2.01869	74.7232	82.7007
12	14	80.2801	2.01869	76.2914	84.2689



Pruebas de Múltiple Rangos para Disuelto_20 por Lote

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
2	60	72.3157	0.973093	X	1 - 2	*	9.31157	2.71917
1	60	81.6272	0.973093	X	1 - 3		-0.415905	2.96315
3	48	82.0431	1.14105	X	2 - 3	*	-9.72748	2.96315

* indica una diferencia significativa.

ANOVA Multifactorial - Disuelto 25

Tabla 60 Análisis de Varianza para Disuelto 25 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	2755.65	2	1377.83	28.78	0.0000
B:Proveedor	7000.08	4	1750.02	36.55	0.0000
C:Vaso	251.107	11	22.8279	0.48	0.9153
RESIDUOS	7181.53	150	47.8769		
TOTAL (CORREGIDO)	18241.4	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 61 Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 25 con intervalos de confianza del 95.0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	168	82.4758			
Lote					
1	60	85.4613	0.893279	83.6963	87.2264
2	60	76.8177	0.893279	75.0527	78.5827
3	48	85.1484	1.04746	83.0787	87.2181
Proveedor					
GB	36	84.6097	1.15322	82.331	86.8883
GM	36	78.4712	1.15322	76.1925	80.7498
GR	24	71.4671	1.47007	68.5624	74.3718
INV	36	85.7359	1.15322	83.4573	88.0146
SM	36	92.0952	1.15322	89.8165	94.3738
Vaso					
1	14	83.4131	1.85311	79.7515	87.0747
2	14	83.4484	1.85311	79.7868	87.11
3	14	82.8097	1.85311	79.1482	86.4713
4	14	81.9137	1.85311	78.2521	85.5753
5	14	81.8566	1.85311	78.195	85.5181
6	14	83.1754	1.85311	79.5139	86.837
7	14	82.5554	1.85311	78.8939	86.217
8	14	83.6823	1.85311	80.0207	87.3439
9	14	82.0515	1.85311	78.3899	85.7131
10	14	79.0378	1.85311	75.3762	82.6994
11	14	82.1693	1.85311	78.5077	85.8309
12	14	83.5964	1.85311	79.9348	87.258



Pruebas de Múltiple Rangos para Disuelto 25 por Lote

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
2	60	76.8177	0.893279	X
3	48	85.1484	1.04746	X
1	60	85.4613	0.893279	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1 - 2	*	8.64362	2.49614
1 - 3		0.312889	2.72011
2 - 3	*	-8.33073	2.72011

* indica una diferencia significativa.

ANOVA Multifactorial - Disuelto 30

Tabla 62 Análisis de Varianza para Disuelto 30 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	2309.56	2	1154.78	25.89	0.0000
B:Proveedor	5811.11	4	1452.78	32.57	0.0000
C:Vaso	142.012	11	12.9102	0.29	0.9871
RESIDUOS	6691.15	150	44.6077		
TOTAL (CORREGIDO)	15875.3	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 63 Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 30 con intervalos de confianza del 95.0%

Nivel	Casos	Media	Error Est.	Límite Inferior	Límite Superior
MEDIA GLOBAL	168	84.9992			
Lote					
1	60	87.8371	0.862242	86.1333	89.5408
2	60	79.8363	0.862242	78.1326	81.54
3	48	87.3241	1.01107	85.3264	89.3219
Proveedor					
GB	36	86.9678	1.11315	84.7683	89.1673
GM	36	82.1676	1.11315	79.9681	84.3671
GR	24	74.2172	1.41899	71.4134	77.021
INV	36	88.1841	1.11315	85.9847	90.3836
SM	36	93.4591	1.11315	91.2596	95.6586
Vaso					
1	14	85.8257	1.78873	82.2913	89.3601
2	14	85.636	1.78873	82.1016	89.1703
3	14	85.2866	1.78873	81.7523	88.821
4	14	84.3121	1.78873	80.7778	87.8465
5	14	84.9801	1.78873	81.4457	88.5145
6	14	85.1591	1.78873	81.6247	88.6934
7	14	85.2272	1.78873	81.6929	88.7616
8	14	85.6194	1.78873	82.0851	89.1538
9	14	84.4166	1.78873	80.8823	87.951
10	14	82.5178	1.78873	78.9834	86.0521
11	14	84.787	1.78873	81.2527	88.3214
12	14	86.2223	1.78873	82.6879	89.7566



Pruebas de Múltiple Rangos para Disuelto 30 por Lote

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
2	60	79.8363	0.862242	X
3	48	87.3241	1.01107	X
1	60	87.8371	0.862242	X

* indica una diferencia significativa.

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1 - 2	*	8.00075	2.40941
1 - 3		0.512913	2.6256
2 - 3	*	-7.48784	2.6256

ANOVA Multifactorial - Disuelto 35

Gráficos de Residuos le ayudarán a juzgar si los datos han violado los supuestos subyacentes al análisis de varianza.

Tabla 64. Análisis de Varianza para Disuelto 35 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	1928.7	2	964.352	23.86	0.0000
B:Proveedor	4950.1	4	1237.52	30.62	0.0000
C:Vaso	137.258	11	12.478	0.31	0.9832
RESIDUOS	6061.81	150	40.4121		
TOTAL (CORREGIDO)	13878.0	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 65. Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 35 con intervalos de confianza del 95.0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	168	86.7339			
Lote					
1	60	89.4173	0.820692	87.7957	91.0389
2	60	82.0333	0.820692	80.4117	83.6549
3	48	88.7512	0.962346	86.8497	90.6527
Proveedor					
GB	36	88.5179	1.05951	86.4244	90.6114
GM	36	84.7765	1.05951	82.683	86.87
GR	24	76.2516	1.35061	73.5829	78.9203
INV	36	89.8687	1.05951	87.7753	91.9622
SM	36	94.2549	1.05951	92.1614	96.3484
Vaso					
1	14	87.8323	1.70253	84.4683	91.1964
2	14	87.2745	1.70253	83.9104	90.6385
3	14	87.2296	1.70253	83.8656	90.5936
4	14	86.1793	1.70253	82.8152	89.5433
5	14	86.6514	1.70253	83.2874	90.0155
6	14	87.4501	1.70253	84.086	90.8141
7	14	86.6735	1.70253	83.3095	90.0375
8	14	87.2549	1.70253	83.8908	90.6189
9	14	86.9325	1.70253	83.5685	90.2966
10	14	84.3375	1.70253	80.9734	87.7015
11	14	85.7673	1.70253	82.4032	89.1313
12	14	87.2243	1.70253	83.8603	90.5883



Pruebas de Múltiple Rangos para Disuelto 35 por Lote

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
2	60	82.0333	0.820692	X	1 - 2	*	7.384	2.29331
3	48	88.7512	0.962346	X	1 - 3		0.666061	2.49907
1	60	89.4173	0.820692	X	2 - 3	*	-6.71794	2.49907

* indica una diferencia significativa.

ANOVA Multifactorial - Disuelto 40

Tabla 66. Análisis de Varianza para Disuelto 40 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	1592.26	2	796.129	21.08	0.0000
B:Proveedor	4406.26	4	1101.57	29.17	0.0000
C:Vaso	87.6375	11	7.96705	0.21	0.9967
RESIDUOS	5664.51	150	37.7634		
TOTAL (CORREGIDO)	12441.6	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 67. Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 40 con intervalos de confianza del 95.0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	168	88.3016			
Lote					
1	60	90.8648	0.793341	89.2973	92.4324
2	60	84.0596	0.793341	82.492	85.6272
3	48	89.9803	0.930275	88.1422	91.8185
Proveedor					
GB	36	90.0926	1.0242	88.0688	92.1163
GM	36	87.0347	1.0242	85.011	89.0584
GR	24	77.9501	1.3056	75.3704	80.5299
INV	36	91.3728	1.0242	89.349	93.3965
SM	36	95.0578	1.0242	93.0341	97.0815
Vaso					
1	14	89.1102	1.64579	85.8583	92.3621
2	14	88.6494	1.64579	85.3975	91.9014
3	14	88.7145	1.64579	85.4626	91.9664
4	14	88.173	1.64579	84.9211	91.425
5	14	87.8011	1.64579	84.5491	91.053
6	14	88.9655	1.64579	85.7136	92.2174
7	14	87.968	1.64579	84.7161	91.2199
8	14	88.6873	1.64579	85.4354	91.9393
9	14	88.1374	1.64579	84.8855	91.3893
10	14	86.4559	1.64579	83.204	89.7078
11	14	87.8262	1.64579	84.5743	91.0781
12	14	89.1305	1.64579	85.8786	92.3825



Pruebas de Múltiple Rangos para Disuelto 40 por Lote

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos	Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
2	60	84.0596	0.793341	X	1 - 2	*	6.80526	2.21688
3	48	89.9803	0.930275	X	1 - 3		0.884504	2.41579
1	60	90.8648	0.793341	X	2 - 3	*	-5.92076	2.41579

* indica una diferencia significativa.

ANOVA Multifactorial - Disuelto 45

Tabla 68. Análisis de Varianza para Disuelto 45 - Suma de Cuadrados Tipo III

Fuente	Suma de Cuadrados	Gl	Cuadrado Medio	Razón-F	Valor-P
EFFECTOS PRINCIPALES					
A:Lote	1467.62	2	733.811	20.93	0.0000
B:Proveedor	3886.02	4	971.506	27.71	0.0000
C:Vaso	61.2311	11	5.56646	0.16	0.9991
RESIDUOS	5259.81	150	35.0654		
TOTAL (CORREGIDO)	11269.5	167			

Todas las razones-F se basan en el cuadrado medio del error residual

Tabla 69. Tabla de Medias por Mínimos Cuadrados para Disuelto 45 con intervalos de confianza del 95.0%

			Error	Límite	Límite
Nivel	Casos	Media	Est.	Inferior	Superior
MEDIA GLOBAL	168	90.5199			
Lote					
1	60	93.0817	0.764476	91.5712	94.5923
2	60	86.4753	0.764476	84.9648	87.9859
3	48	92.0026	0.896427	90.2313	93.7738
Proveedor					
GB	36	92.4618	0.986934	90.5118	94.4119
GM	36	89.3292	0.986934	87.3791	91.2792
GR	24	80.6686	1.2581	78.1827	83.1545
INV	36	93.5303	0.986934	91.5802	95.4804
SM	36	96.6094	0.986934	94.6594	98.5595
Vaso					
1	14	91.3896	1.58591	88.256	94.5232
2	14	90.7949	1.58591	87.6613	93.9285
3	14	90.7622	1.58591	87.6286	93.8958
4	14	90.5552	1.58591	87.4216	93.6888
5	14	89.8879	1.58591	86.7542	93.0215
6	14	91.0177	1.58591	87.8841	94.1513
7	14	90.1024	1.58591	86.9688	93.236
8	14	90.7735	1.58591	87.6399	93.9071
9	14	90.6306	1.58591	87.4969	93.7642
10	14	89.0311	1.58591	85.8974	92.1647
11	14	90.2376	1.58591	87.104	93.3712
12	14	91.0558	1.58591	87.9222	94.1894

**Pruebas de Múltiple Rangos para Disuelto 45 por Lote**

Método: 95.0 porcentaje LSD

Lote	Casos	Media LS	Sigma LS	Grupos Homogéneos
2	60	86.4753	0.764476	X
3	48	92.0026	0.896427	X
1	60	93.0817	0.764476	X

Contraste	Sig.	Diferencia	+/- Límites
1 - 2	*	6.6064	2.13622
1 - 3		1.07916	2.32789
2 - 3	*	-5.52724	2.32789

* indica una diferencia significativa.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Estéves F., "Estudios de bioequivalencia: enfoque metodológico y aplicaciones prácticas en la evaluación de medicamentos genéricos ". Rev Med Uruguay 2000; 16: 133-143.
2. <http://www.cofepris.gob.mx/mj/documentos/reg/ReglamentoInsumos.pdf>
3. NOM-177 SSA1 1998. Secretaria de Salud
4. http://www.salud.gob.mx/unidades/csg/publica/DOF_SUSCEPTIBLES.htm
5. Abdou, A.M. "Dissolution, Bioavailability and Bioequivalence", Mack Publishing Company, USA, 1989, Pág. 73.
6. Aïache, J.M. *et al.* 1983. Biofarmacia. México. Manual Moderno. Code of Federal Regulations.1992. Part. 320-320.63 Bioavailability and bioequivalence requirements. USA.
7. Wagner G. J. 1983, Farmacocinética Clínica Barcelana, Reverté.1971 1971 Biopharmaceutics and Relevant Pharmacokinetics. Illinois Drug Intelligence. CAPITULO 10
8. Kalant Harol *et al.*, Principios de farmacología médica, 6a edición 2002,Oxford University Press México, S.A de C.V, pp 54
9. Velasco Martin Alfonso *et al* . Farmacología fundamental Editorial Mc-Graw Hil-Interamericana, 2002, pp 4, 15-16
10. Hanson, H. 1991. Handbook of Dissolution Testing. Eugene , Or. Aster Publishing (2e)
11. Cárdenas Rodríguez, H. L. *et. al.* Aspectos biofarmaceuticos de la evaluación de medicamentos. 1ª edición 1996, Universidad Autónoma Metropolitana. Pp 46-47, 84-85
12. Liberman, H.A. (ed) 1989. Pharmaceutical Dosage Forms V.1, V.2. New York. Marcel Dekker.
13. Remington, 2000, Farmacia, 20 edición, tomo II, editorial Panamericana. Pp 765-766
14. Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>, CDR, August 1997
15. Unites States Pharmacopeia, USP XXVIII pp 2748-2751
16. Chung Chow Chang *et al.* Analytical Meted Validation and Instrumet Performance Verification. 2004, pp 51-60
17. Hacia una política farmacéutica integral par México. Secretaría de Salud, COFEPRIS, 1ra edición 2005. México. Pp 44- 47
18. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cofepris/pyp/qi> (Consultada en el 2005, graficas)
19. N. B. Naidu, *Et al.* 2004. "Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam-ciclodextrin binary systems" Journal of Parmaceutical and Biomedical Analisis 35 (2004) 75-86
20. British Pharmacopeia, Volúmen II, 2004, pp 1249-1250
21. The merck index an encyclopedia of chemical, drugs and biologicals, 2001, pp 993



22. Martindale, Guía completa de consulta farmacéutica. 1ª edición Pharma editores, pp 66-67
23. Mamdouh M. Ghorab *et al.* Tablet Formulación Containing Meloxicam and β -Ciclodestrinas: Mechanical Characterization and Bioavailability Evaluation. AAPS PharmaSciTech 2004; 5 (4).
24. PLM. Diccionario de Especialidades Farmacéuticas , edición 51, 2005.
25. Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos México, A. C. "Guía de validación de métodos analíticos. Edición 2002. México
26. <http://www.tsrlinc.com/resources/services/>
27. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 8º edición, 2004, volumen I y II. Páginas 271, 392-396
28. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 10º edición, 2004, volumen I y II. Páginas 303-310
29. The United States Pharmacopeia. 2011 The National Formulary. USP 34 NFL 29. Páginas 278-284.