



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**EVALUACIÓN DE PRODUCTOS EN EL MERCADO CONTENIENDO COMO
PRINCIPIO ACTIVO GLIBENCLAMIDA 5 mg MEDIANTE PERFILES DE
DISOLUCIÓN.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

FLOR ANEL JIMÉNEZ ACUÑA



MÉXICO, D.F.

2016



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 **Prof. Lauro Misael del Rivero Ramírez.**

VOCAL: **Prof. Juan Manuel Rodríguez.**

SECRETARIO: **Prof. María de Lourdes Beatriz Mayet Cruz.**

1er. SUPLENTE: **Prof. Luis Jesús García Aguirre.**

2° SUPLENTE: **Prof. Kenneth Rubio Carrasco.**

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

LABORATORIO DE BIOFARMACÍA

DEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA

CONJUNTO E

FACULTAD DE QUÍMICA

ASESOR DEL TEMA:

M. en C. Juan Manuel Rodríguez

SUSTENTANTE:

Flor Anel Jiménez Acuña

ÍNDICE

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO	1
1.1 INTRODUCCIÓN.....	2
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	3
1.3 OBJETIVO.	3
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO	4
2.1 LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.	5
2.2 MEDICAMENTOS.....	5
2.2.1 MEDICAMENTOS GENÉRICOS.....	6
2.2.2 PATENTES.....	7
2.2.3 CALIDAD EN LOS MEDICAMENTOS.....	7
2.3 DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS.....	9
2.3.1 ECUACIÓN DESARROLLADA DE NERNST Y BRUNER.....	10
2.3.2 CONDICIONES SINK.....	11
2.3.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCIÓN Y ABSORCIÓN DE UN PRINCIPIO ACTIVO.....	12
2.3.3.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	12
2.3.3.2 SOLUBILIDAD.....	13
2.3.3.2.1 Modificaciones químicas (formación de sal, éster).....	13

2.3.3.2.2	Modificaciones Físicas. Estado cristalino del principio activo.....	13
2.3.3.3	FACTORES DE LA FORMA FARMACÉUTICA QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCIÓN.....	14
2.3.3.4	FACTORES DE ALMACENAJE Y EMPAQUE.....	14
2.4	ENSAYO DE DISOLUCIÓN.....	15
2.4.1	ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN.....	15
2.4.1.1	Velocidad de disolución intrínseca. El área superficial de la forma farmacéutica con el fármaco puro permanece constante.....	15
2.4.1.2	Velocidad de disolución aparente. El área superficial va disminuyendo con el tiempo.....	15
2.4.2	CRITERIOS PARA REALIZAR EL PERFIL DE DISOLUCIÓN.....	16
2.4.2.1	APLICACIÓN DEL MÉTODO MODELO INDEPENDIENTE.....	17
2.4.3	EQUIPOS DE DISOLUCIÓN.....	19
2.4.3.1	APARATOS 1 Y 2.....	19
2.5	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	20
2.5.1	Validación con el fármaco.....	20
2.5.2	Validación con el medicamento.....	20
2.6	GLIBENCLAMIDA.....	22
2.6.1	SOLUBILIDAD DE LA GLIBENCLAMIDA.....	23
CAPÍTULO III. PARTE EXPERIMENTAL		24
3.1	RECURSOS MATERIALES.....	25

3.3	DISEÑO EXPERIMENTAL E HIPÓTESIS.....	26
3.4	INFORMACIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y PRUEBA.	28
3.5	SOLUCIONES.....	29
3.6	CONDICIONES DE OPERACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE GLIBENCLAMIDA POR HPLC.	30
3.7	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.	30
3.7.1	Validación con el fármaco.	30
3.7.2	Validación con el medicamento.....	31
3.8	PERFIL DE DISOLUCIÓN.....	33
3.9	UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.....	33

CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS..... 34

4.1	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.....	35
4.1.1	Validación con el fármaco.	35
4.1.1.1	Linealidad y precisión.	35
4.1.1.2	Influencia del filtro.....	37
4.1.1.3	Estabilidad.	38
4.1.2	Validación con el medicamento.....	38
4.1.2.1	Linealidad.....	38
4.1.2.2	Exactitud y precisión (repetibilidad y reproducibilidad).	41

4.1.2.3	Especificidad	43
4.2	PERFILES DE DISOLUCIÓN	50
4.3	EVALUACIÓN ESTADÍSTICA. ANOVA	51
4.4	FACTOR DE SIMILITUD	54
4.5	UNIFORMIDAD DE DOSIS	56
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES		58
CAPÍTULO VI. BIBLIOGRAFÍA		60
APÉNDICE.....		66
APÉNDICE I. <i>Validación con el fármaco</i>		67
APÉNDICE II. <i>Validación con el medicamento</i>		67
APÉNDICE III. <i>Perfiles de disolución</i>		74
APÉNDICE IV. <i>Evaluación estadística. ANOVA</i>		86
APÉNDICE V. <i>Cálculos del porcentaje disuelto</i>		88

ÍNDICE DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Información del producto estudiado.	28
Tabla 2. Curva patrón a partir de la solución stock estándar [0.02 mg/mL] de glibenclamida.	29
Tabla 3. Criterios de aceptación que dicta la NOM-177-SSA1-2013.	32
Tabla 4. Resultados de la validación con el fármaco obteniendo la correlación, el %ERR y el %CV del factor respuesta.	35
Tabla 5. Evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra sin filtrar y filtrando 5 veces a dos concentraciones.	37
Tabla 6. Resultados de la validación con el medicamento de los cuatro productos, obteniendo la correlación y el %ERR.	39
Tabla 7. Exactitud. Se muestra el % de recobro de cada punto de la curva.	42
Tabla 8. Precisión (repetibilidad). Se muestra la precisión %CV \leq 3.0 % de cada punto de la curva.	42
Tabla 9. Precisión (reproducibilidad). Se muestra la media del % de recuperación, la desviación estándar y la precisión global del día 1 y 2 de análisis.	43
Tabla 10. Resultados del porcentaje disuelto promedio del producto E7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.	47
Tabla 11. Resultados del porcentaje disuelto promedio del producto O7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.	48

Tabla 12. Resultados del porcentaje disuelto promedio del B7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.....	48
Tabla 13. Resultados del porcentaje disuelto promedio del producto R7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.	49
Tabla 14. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con n=12 para todas las formulaciones. Tiempo 5 minutos. ES: Estadísticamente significativo.	52
Tabla 15. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con n=12 para todas las formulaciones. Tiempo 10 minutos. ES: Estadísticamente significativo.	52
Tabla 16. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con n=12 para todas las formulaciones. Tiempo 15 minutos. ES: Estadísticamente significativo.	52
Tabla 17. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con n=12 para todas las formulaciones. Tiempo 20 minutos. ES: Estadísticamente significativo.	52
Tabla 18. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con n=12 para todas las formulaciones. Tiempo 45 minutos. ES: Estadísticamente significativo.	53
Tabla 19. Factor de similitud promedio e individual entre diferentes perfiles de disolución evaluando diferentes lotes del mismo laboratorio fabricante y lotes de diferentes laboratorios fabricantes de glibenclamida. Los datos que se encuentran en azul tienen un f_2 entre 50 y 100, por lo tanto son semejantes y cumplen con los criterios de la NOM-177-SSA1-2013.	54
Tabla 20. Resultados de la prueba uniformidad de contenido de 10 tabletas del genérico R73.	56

GRÁFICAS

- Gráfica 1.** Linealidad con el fármaco de la curva 1....¡Error! Marcador no definido.
- Gráfica 2.** Linealidad con el fármaco de la curva 2..... 36
- Gráfica 3.** Linealidad con el medicamento del producto E71. 39
- Gráfica 4.** Linealidad con el medicamento del producto O71..... 40
- Gráfica 5.** Linealidad con el medicamento del producto B72. 40
- Gráfica 6.** Linealidad con el medicamento del producto R72. 41
- Gráfica 7.** Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. 22040034= Solución de referencia. 22040033= Solución stock. E71..... 44
- Gráfica 8.** Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. 07040052= Solución de referencia. 07040051= Solución stock. O71..... 44
- Gráfica 9.** Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. TEST0071= Solución de referencia. TEST0069= Solución stock. B72..... 45
- Gráfica 10.** Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. 07040051= stock. 07040053= referencia. R72..... 45

Gráfica 11. Pureza de los cuatro productos. El color verde que se observa en el área generada, hace referencia a la pureza del principio activo. El color rojo reflejaría una impureza en la glibenclamida, la cual no se observa..... 46

Gráfica 12. Perfil de disolución promedio de cada lote de glibenclamida tableta 5 mg. Tres lotes de cada proveedor. Solo se proporciona la clave..... 49

FIGURAS

Figura 1. Liberación, disolución y absorción del fármaco..... 9

Figura 2. A) Elementos de agitación de paletas. B) Elementos de agitación de canastillas..... 19

Figura 3. Estructura de la glibenclamida..... 22

Figura 4. Diseño experimental anidado..... 27

SÍMBOLOS Y ABREVIATURAS

FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.
NOM	Norma Oficial Mexicana.
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.
BPF	Buenas Prácticas de Fabricación.
% Di	Porcentaje disuelto
f_2	Factor de similitud.
f_1	Factor de diferencia.
CV	Coeficiente de Variación.
FDA	Food and Drug Administration.
r	Coeficiente de regresión.

ERR	Error Relativo debido a la Regresión.
ATP	Adenosín trifosfato.
M	Molar.
KH ₂ PO ₄	Fosfato Monobásico de Potasio.
NaOH	Hidróxido de Sodio.
ACN	Acetonitrilo
HPLC	Cromatógrafo de Líquidos de Alta Resolución.
UV	Ultravioleta.
nm	Nanómetros.
µL	Microlitros.
mL	Mililitros.
ANOVA	Análisis de varianza.
E71	E7= Fabricante 1; 1, 2, 3= lote 1, lote 2, lote 3.
R71	R7=Fabricante 2; 1, 2, 3= lote 1, lote 2, lote 3.
B71	B7= Fabricante 3; 1, 2, 3= lote 1, lote 2, lote 3.
O71	O7= Fabricante 4; 1, 2, 3= lote 1, lote 2, lote 3.

CAPÍTULO I

INTRODUCCIÓN, PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVO

1.1 INTRODUCCIÓN.

Los medicamentos son utilizados en el diagnóstico, prevención y tratamiento de enfermedades. Se espera que los que estén disponibles en el sistema de salud, sean de calidad, seguros y eficaces, que se utilicen de forma racional y adecuada para que produzcan los resultados que se espera de ellos¹.

La sociedad puede reemplazar un medicamento patentado por uno genérico una vez vencida la patente del medicamento innovador y siempre que reúna todas las condiciones de calidad, eficacia² y seguridad de los medicamentos. Por lo tanto para obtener medicamentos con la misma calidad registrada, es necesario realizar, de manera científica, pruebas que demuestren que éstos son equivalentes con respecto al medicamento de referencia dentro de un intervalo definido. Entre las principales pruebas, están las de biodisponibilidad, bioequivalencia, y la comparación de perfiles de disolución. Los perfiles de disolución se utilizan como una herramienta de control de calidad para monitorear la reproducibilidad de lote a lote en la liberación del fármaco a partir de un producto¹. Cabe mencionar que esto se lleva a cabo con un biolote, siendo éste un lote con el cual se realiza el estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia y perfil de disolución aprobado³, por tal motivo es muy importante que los laboratorios fabricantes mantengan reproducibilidad en el proceso de fabricación para una mejor calidad en sus productos. Sería conveniente que se realizaran pruebas de control de calidad después del registro, con lotes aleatorios de cada laboratorio fabricante. Un artículo publicado en Jordania⁴ indica que en ese país se realizan estas pruebas emitidas por la Jordan Food and Drug Administration (JFDA).

En éste mismo país se reportó, que no existe una adecuada calidad de los productos de glibenclamida después de otorgarle el registro, debido a que el f_2 no es mayor a 50 en ninguno de sus productos, al igual el perfil de disolución del innovador presenta el menor %Di⁴.

Para asegurar la validez de los estudios, es necesario que éstos se realicen cumpliendo con lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013⁵ que establece las

pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, la NOM-059-SSA1-2013⁶ que establece las Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos y Farmacopeas.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En virtud de que el registro se realiza con un solo lote (biolote), el compromiso del fabricante es demostrar que los lotes de sus productos son reproducibles. Como en México no existen reportes de monitoreo de productos en el mercado que contienen como principio activo glibenclamida 5 mg, en este proyecto se realizan perfiles de disolución monitoreando la reproducibilidad de lote a lote en la liberación del fármaco, verificando la calidad de los productos y cumpliendo con la NOM-059-SSA1-2013.

1.3 OBJETIVO.

Verificar la reproducibilidad del proceso de fabricación de productos en el mercado que contienen como principio activo glibenclamida 5 mg a partir de perfiles de disolución, y así corroborar la similitud de estos productos entre lotes de un mismo laboratorio fabricante y entre lotes de diferentes laboratorios fabricantes.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA.

El sector farmacéutico se enfoca en la investigación, desarrollo, producción y comercialización de medicamentos utilizados para la prevención o el tratamiento de enfermedades⁷.

México es el segundo mercado más grande de América Latina en la industria farmacéutica⁷, después de Brasil.

La industria farmacéutica en México está conformada por el 74.7% de medicamentos de patente, el 12.1% de medicamentos genéricos y el 13.2% de medicamentos sin prescripción⁷.

Conforme a la Ley General de Salud, la Secretaría de Salud es la autoridad encargada de las atribuciones de regulación, control y fomento sanitario, por medio de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS)⁷, que en resumen se encarga de la regulación, control y vigilancia de todos los aspectos que a la salud conciernen, (Hospitales, Laboratorios Clínicos, Farmacéuticos, Medicamentos, Dispositivos Médicos, Sustancias Químicas, etc.)⁸.

2.2 MEDICAMENTOS.

Un medicamento es toda sustancia o mezcla de sustancias de origen natural o sintético que tenga efecto terapéutico, preventivo o rehabilitatorio, que se presente en forma farmacéutica y se identifique como tal por su actividad farmacológica, características físicas, químicas y biológicas⁹; éste término no debe confundirse con fármaco o droga; menciona P. Lorenzo en el libro "*Farmacología Básica y Clínica*"¹⁰, que hay una mal traducción literal del vocablo inglés: *drug*, dado que los ingleses impulsores en el desarrollo de la farmacología, nunca utilizaban la palabra fármaco (*pharmaco*), sino el término *drug*. Por lo tanto fármaco es toda sustancia natural, sintética o biotecnológica que tenga alguna actividad farmacológica y que se identifique por sus propiedades físicas, químicas o

acciones biológicas, que no se presente en forma farmacéutica y que reúna condiciones para ser empleada como medicamento o ingrediente de un medicamento⁹ y una droga es un producto de origen natural que recolectado o separado de la naturaleza, tiene una composición y unas propiedades tales dentro de su complejidad, que constituyen la forma bruta de un medicamento¹¹.

La seguridad de un medicamento se determina como aquel cuya producción, distribución, almacenamiento y dispensación han obtenido normas de calidad que permiten garantizar que, efectivamente, el producto es capaz de brindar los efectos terapéuticos para los que ha sido indicado¹². El medicamento tiene niveles aceptables de toxicidad; es incapaz de representar una amenaza para el usuario porque la posibilidad de causar efectos tóxicos injustificados es pequeña. La eficacia es la capacidad de un fármaco para producir el efecto terapéutico deseado, y se consideran de calidad debido a que los medicamentos deben ser fabricados y controlados según un conjunto de “Buenas Prácticas”, es decir, normas que, una vez llevadas a cabo, conducen al mejor resultado posible¹.

2.2.1 MEDICAMENTOS GENÉRICOS.

Los medicamentos genéricos son la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, aunque puede diferir en los excipientes, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia¹³.

A pesar de la presencia de legislaciones, los productos genéricos pueden diferir significativamente del medicamento de referencia y entre ellos mismos⁴.

2.2.2 PATENTES.

Patente en términos generales es un documento expedido por el estado, en donde se concede a alguien el derecho exclusivo a poner en práctica una determinada invención. Las compañías farmacéuticas clasifican los medicamentos de acuerdo a sus derechos en patentes y genéricos. La mayoría de los países conceden patentes para los medicamentos nuevos desarrollados por los diversos laboratorios. La patente incluye la molécula utilizada, la formulación, el mecanismo de producción o la asociación de otras moléculas⁷. Un medicamento genérico sólo puede ser elaborado una vez vencida la patente del medicamento innovador y siempre que reúna todas las condiciones de calidad y bioequivalencia. Las patentes representan el modo de garantizar y asegurar las inversiones en innovación e investigación, que no se impulsarían sin una protección de los derechos de la industria. El mecanismo de protección de los derechos industriales del producto, dura en promedio 20 años².

2.2.3 CALIDAD EN LOS MEDICAMENTOS.

La calidad puede definirse como la capacidad de un producto o de un servicio de satisfacer las necesidades del usuario. Para obtener una calidad duradera, es necesario establecer un control y aseguramiento de la calidad adecuado, la primera se define como el proceso por el cual se establecen y cumplen normas que aseguran el cumplimiento de las especificaciones del producto; de acuerdo a aseguramiento de la calidad, ésta se basa en el conjunto de actividades sistemáticas planeadas que lleva a cabo una organización, con el objetivo de brindar la confianza apropiada para que un producto o servicio cumpla con los requisitos de calidad especificados^{14, 15}. Asegurar la calidad del medicamento es responsabilidad de todos los implicados, desde la producción de los medicamentos hasta su distribución y dispensación. Tanto el sector público como el sector privado tienen su parte de responsabilidad¹⁶.

La calidad de un medicamento es uno de los criterios para la aprobación de su comercialización, y se examina como parte del proceso de registro¹⁶. Cada lote de fabricación de medicamentos debe tener su certificado de análisis, donde consta que el producto cumple con las especificaciones de calidad¹.

El almacenamiento y la distribución son puntos clave; si las Buenas Prácticas no son adoptadas, los medicamentos pueden sufrir alteraciones y perder características como: Identidad, pureza, potencia, uniformidad, estabilidad y biodisponibilidad¹.

Los medicamentos de baja calidad han sido definidos como aquellos que no cumplen con las especificaciones de calidad establecidas para ellos, existe un gran número de casos registrados de falta de calidad de productos provocados por: fallas en los procesos de fabricación, uso de materias primas de dudoso origen, falta de capacitación de los profesionales para la fabricación de los medicamentos e incluso fraude, al igual contienen una concentración alta o baja de su ingredientes o están contaminados. La falta de calidad en el medicamento puede ocasionar graves consecuencias, algunos ejemplos son: empeoramiento del estado de salud, la aparición de nuevas enfermedades o secuelas graves incluso incapacitantes, y por ende la muerte^{1,4}.

2.3 DISOLUCIÓN DE MEDICAMENTOS.

La disolución es un proceso por el cual una sustancia sólida (soluto) entra a formar parte de un disolvente para dar una solución. Es un indicador confiable y seguro para determinar o evaluar la posible interferencia de los excipientes, el método de fabricación sobre la liberación y disolución del principio activo¹⁷.

La biodisponibilidad es la medida de la cantidad del fármaco que llega a la corriente sanguínea y la velocidad con que esto sucede. La biodisponibilidad del fármaco en el organismo es, por consiguiente, resultado de la forma farmacéutica del medicamento, de su formulación y de su proceso de fabricación¹.

Para estar disponible, el fármaco precisa ser absorbido a través del tracto gastrointestinal. Para ser absorbido y se encuentre disponible en la circulación sistémica, el fármaco deberá disolverse, lo que sólo será posible después de su liberación de la forma farmacéutica. En el caso de las formas farmacéuticas sólidas, por ejemplo, esto sucede a partir de su desintegración. Antes se pensaba que la desintegración era el factor crítico para garantizar la biodisponibilidad del fármaco en el organismo. Sin embargo, estudios mostraron que la etapa realmente determinante es la disolución. Así se le dio mayor importancia a estos ensayos como medio de evaluar, *in vitro*, las verdaderas posibilidades de que el medicamento “libere” el fármaco^{18, 19}. Figura 1²⁰.



Figura 1. Liberación, disolución y absorción del fármaco.

La absorción de un principio activo depende de:

- Su velocidad de disolución en el medio biológico que baña a las membranas²⁰.
- Sus características fisicoquímicas propias, capaces de influir en los modos de absorción (pKa, estabilidad, etc.)¹⁸.

2.3.1 ECUACIÓN DESARROLLADA DE NERNST Y BRUNER²⁰.

Establecieron la relación entre la velocidad de disolución y el coeficiente de difusión:

$$\frac{Dw}{Dt} = \frac{D * A}{h} (Cs - C)$$

Donde:

$\frac{Dw}{Dt}$ = Velocidad de disolución

A= Superficie de intercambio entre el producto no disuelto y el disolvente

D= Coeficiente de difusión

Cs= Concentración de principio activo a saturación

C= Concentración de principio activo disuelto en el volumen total de disolvente a tiempo t

h= Espesor de la capa de disolvente

El principio activo se disuelve instantáneamente en una capa muy delgada de disolvente situada alrededor de la partícula, hasta la obtención de una solución saturada llamada capa estacionaria. El principio activo no puede disolverse más mientras que una fracción de producto disuelto no haya salido de esta capa por difusión en el líquido ambiente transfiriéndose de una alta concentración a una región de baja concentración; esta difusión, que permite la continuidad de la disolución, puede tener lugar mientras que no esté saturado el medio líquido ambiente.

Si el principio activo no es rápidamente absorbido después de la disolución, su concentración en el volumen total de disolvente tiende hacia la concentración de saturación (C_s) y toda disolución posterior se encuentra retardada. Al tener una mayor cantidad de principio activo en la capa estacionaria, por no ser rápidamente absorbido, habrá una concentración menor en el medio o volumen total. La absorción del principio activo está entonces limitada por su velocidad de difusión en el medio y en la membrana. Si el principio activo se absorbe más rápido de lo que se disuelve, la concentración de principio activo disuelto en el volumen total de disolvente a tiempo t es despreciable frente a la concentración de principio activo a saturación y la disolución se produce en condiciones de dilución tales que la velocidad de absorción del fármaco está limitada por su velocidad de disolución.

2.3.2 CONDICIONES SINK.

Uno de los requisitos para llevar a cabo una prueba de disolución del fármaco es el uso de un volumen suficiente de medio de disolución, que debería ser capaz de disolver la cantidad esperada de fármaco liberado a partir de un producto²¹. Este volumen tiene que mantener una concentración muy alejada de la concentración de saturación, a pesar de la cantidad de fármaco que se va disolviendo en el medio durante el ensayo²². Esta capacidad del medio para disolver dicha cantidad se conoce como "condiciones sink"²¹. El volumen del medio de disolución debe ser

de 5 a 10 veces mayor que el volumen requerido para preparar una solución saturada²². Una condición sink es recomendable, mas no es un requisito.

2.3.3 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCIÓN Y ABSORCIÓN DE UN PRINCIPIO ACTIVO.

2.3.3.1 TAMAÑO DE PARTÍCULA.

Uno de los principales parámetros es el tamaño de partícula. La reducción del tamaño de partícula influye, no solo sobre la velocidad de disolución, sino también, en menor grado, sobre la solubilidad del producto²⁰.

Existe un tamaño de partícula óptimo que favorece la disolución: suficientemente pequeño para que la superficie específica sea importante, pero por encima de un cierto límite, a fin de evitar las dificultades de humectación debidas a las cargas de las partículas adquiridas durante la trituración. Por el contrario también se pueden utilizar principios activos de tamaño granulométrico relativamente importante cuando se requiere una acción a nivel del colon (por ejemplo la fenotiacina utilizada como antihelmíntico en veterinaria), pero si se administra este principio en forma de polvo fino, se disuelve en jugos gástricos, se absorbe y no actúa sobre los helmintos alojados en la parte distal del intestino²⁰.

2.3.3.1.1 MICRONIZACIÓN.

La micronización es la reducción de un principio activo a partículas de diámetro del orden de micra o micrómetro³⁰, ayuda a la administración de fármacos pobremente solubles, además sirve para incrementar el índice de disolución cuando sea necesario. La micronización contribuye a la homogeneidad y al efecto óptimo del fármaco. Muchos fármacos y excipientes deben ser micronizados para lograr un producto final con calidad y que asegure su efecto terapéutico³¹.

2.3.3.2 SOLUBILIDAD.

Los principios activos básicos se disuelven más rápidamente en el estómago que en el intestino, mientras que para los principios activos ácidos, ocurre lo contrario²⁰.

El aumento de la solubilidad se puede lograr mediante:

2.3.3.2.1 Modificaciones químicas (formación de sal, éster)²⁰.

- a) Formación de sales. Las sustancias ionizadas son más solubles en agua que las no ionizadas. La formación de sales a partir de un principio activo tiene por finalidad transformar una sustancia, ácida o básica, poco ionizada y poco hidrosoluble, en una sal ionizada y más hidrosoluble.
- b) Formación de ésteres. La preparación de ésteres a partir de ciertos principios activos permite modificar su solubilidad y su velocidad de disolución, consiguiendo un retardo de éste.

2.3.3.2.2 Modificaciones Físicas. Estado cristalino del principio activo.

- a) Estado cristalino o amorfo. Los cristales tienen una forma definida y se conserva incluso después de una trituración fina, puesto que la organización de las moléculas en la red permanece intacta. Los productos amorfos no poseen una estructura definida. Generalmente las sustancias amorfas son más solubles que los cristales. Se necesita más energía para mover una molécula de una red organizada en forma cristalina que para arrancarla del conjunto desorganizado de una estructura amorfa²⁰.
- b) Influencia del polimorfismo. Se dice que una sustancia presenta un fenómeno de polimorfismo cuando se puede cristalizar en varios sistemas cristalinos, en función de la temperatura, la presión y las condiciones de conservación. A cualquier temperatura solo una forma es estable y las formas inestables se denominan metaestables siendo estas más solubles (en particular en el

agua) y poseen velocidades de disolución y de reacción química mucho mayores que los polimorfos estables. Las formas metaestables pueden introducir problemas en el proceso de fabricación, desde la formación de un pastel por crecimiento cristalino hasta la inactivación completa del principio activo²⁰.

- c) Forma anhidra y forma hidratada. Los fármacos que se sintetizan en su forma anhidra, poseerán mejor solubilidad que los sintetizados en su forma hidratada, esto se debe a que la cantidad de energía en el proceso de disolución-solubilidad, que se necesita para llevar una molécula desde una sustancia en estado anhidro sólido al disuelto, es mayor a la energía que se necesita para mover una molécula que se encuentra en estado hidratado³².

2.3.3.3 FACTORES DE LA FORMA FARMACÉUTICA QUE INFLUYEN EN LA DISOLUCIÓN²²:

- a) Diluyentes y desintegrantes.
- b) Compactadores y agentes granulantes.
- c) Lubricantes.
- d) Tamaño de gránulo y distribución.
- e) Humedad durante el proceso de compresión.
- f) Fuerza de compresión (métodos de tableteado).

2.3.3.4 FACTORES DE ALMACENAJE Y EMPAQUE.

La disolución es afectada al almacenar los productos bajo condiciones diferentes de temperatura y humedad, por ejemplo la velocidad de disolución disminuye al incrementar la dureza de las tabletas durante el almacenamiento²².

2.4 ENSAYO DE DISOLUCIÓN.

Las formas de dosificación de liberación inmediata están destinados para que un fármaco llegue rápidamente a la circulación sanguínea. Sin embargo, la absorción del fármaco en la circulación sistémica puede estar limitada por la velocidad de disolución²³.

2.4.1 ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN.

2.4.1.1 Velocidad de disolución intrínseca. El área superficial de la forma farmacéutica con el fármaco puro permanece constante²⁴.

2.4.1.2 Velocidad de disolución aparente. El área superficial va disminuyendo con el tiempo²⁴.

- a) Prueba de disolución. Son pruebas oficiales utilizadas por farmacopeas para la evaluación de la liberación del fármaco de formas de dosificación sólidas y semisólidas²³; son pruebas límite puntuales, únicamente evalúan la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo determinado y el criterio de aceptación es útil para el control de calidad del medicamento, pero no proporciona información de la velocidad a la cual el fármaco se disuelve²⁵.
- b) Perfil de disolución. El perfil de disolución es un estudio *in vitro*; de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013⁵ es la determinación experimental de la velocidad o cantidad con el que el principio activo se disuelve en todo un intervalo de tiempo, bajo condiciones experimentales controladas a partir de la forma farmacéutica²⁶. Esta prueba también se utiliza como una herramienta de control de calidad para monitorear la consistencia de lote a lote de la liberación del fármaco a partir de un producto²⁷.

Para fines de control de calidad, la prueba debe ser diseñada para demostrar que las formas de dosificación se fabrican de acuerdo a las especificaciones y todas las etapas de fabricación críticas dan como resultado un producto reproducible²³.

2.4.2 CRITERIOS PARA REALIZAR EL PERFIL DE DISOLUCIÓN.

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios de la Secretaría de Salud (COFEPRIS) requiere del estudio “perfil de disolución” como prueba de intercambiabilidad en su NOM-177-SSA1-2013 “Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas”⁸.

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013⁵ y a la Guía para la industria de la FDA sobre: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata²⁸, se deben tomar en cuenta diferentes puntos para la evaluación de perfiles de disolución.

- El medicamento de prueba y de referencia deben tener una fecha de caducidad vigente empleado en el estudio de perfil de disolución⁵.
- Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba y referencia²⁸.
- Para realizar el perfil de disolución, deben seleccionarse por lo menos 5 tiempos de muestreo, que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión⁵.
- En los medios de disolución en los que tanto el medicamento de prueba como el medicamento de referencia se disuelva en más del 85% en 15 minutos o menos, no es necesario emplear el f_2 y por lo tanto los productos se clasifican como de muy rápida disolución⁵.
- En cada uno de los medios de disolución utilizar una curva de calibración del estándar de referencia para calcular por interpolación la concentración del fármaco disuelto⁵.
- 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 máximos y mínimos en cada uno de los medios de disolución⁵.

- Se deben graficar los porcentajes disueltos promedio en cada uno de los medios de disolución⁵.
- Si el CV% del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se comparan los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2)⁵.

2.4.2.1 APLICACIÓN DEL MÉTODO MODELO INDEPENDIENTE.

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f_1) y un factor de similitud (f_2) para comparar los perfiles de disolución²⁸.

El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas²⁸. La FDA ha establecido un valor estándar de f_2 entre 50-100 para indicar similitud entre dos perfiles de disolución. El factor de similitud nos proporciona un valor numérico que sirve para comparar perfiles de disolución entre un producto de referencia y el que se está desarrollando²⁹.

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \left(\sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right]^{-0.5} 100 \right\}$$

Donde:

n= Número de tiempos de muestreo

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

Tt= Promedio del porcentaje disuelto en el tiempo t del medicamento de prueba

El factor de diferencia (f_1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas. Debe estar cerca de 0, entre 0-15²⁸:

$$f_1 = \left[\frac{\left(\sum_1^n |R_t - T_t| \right)}{\sum_1^n (R_t)} \right] 100$$

Donde:

n= Es el número de puntos temporales

Rt= Es el valor de disolución del lote de referencia en el tiempo t

Tt= Es el valor de disolución del lote de prueba en el tiempo t

Deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general²⁸:

- Los perfiles de disolución de los lotes de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los tiempos de muestreo de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos).
- Comparar los valores promedio desde el primer tiempo de muestreo hasta máximo un tiempo de muestreo después de que el medicamento de referencia ha alcanzado el 85% del fármaco disuelto con un mínimo de 3 puntos.
- El CV% no deberá ser mayor del 20% para el primer tiempo de muestreo, y en los demás puntos no deberá ser mayor al 10% (Se hace mención en el apartado 2.4.2 “Criterios para realizar el perfil de disolución”).

2.4.3 EQUIPOS DE DISOLUCIÓN.

2.4.3.1 APARATOS 1 Y 2.

Deben permitir la visualización del desarrollo de la prueba. Constan de un baño de agua o en su caso chaquetas de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por un vaso cilíndrico de fondo semiesférico con tapa, ésta debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso debe estar firmemente ajustado, sumergido en el baño de agua, el cual debe mantener la temperatura del medio de disolución a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$. El eje transmisor debe estar colocado en el centro del vaso (aparato 1) o se emplea una pieza denominada paleta o propela (aparato 2). Para el aparato 1 el regulador de velocidad de rotación consta de dos partes la parte superior y la parte inferior²⁵.

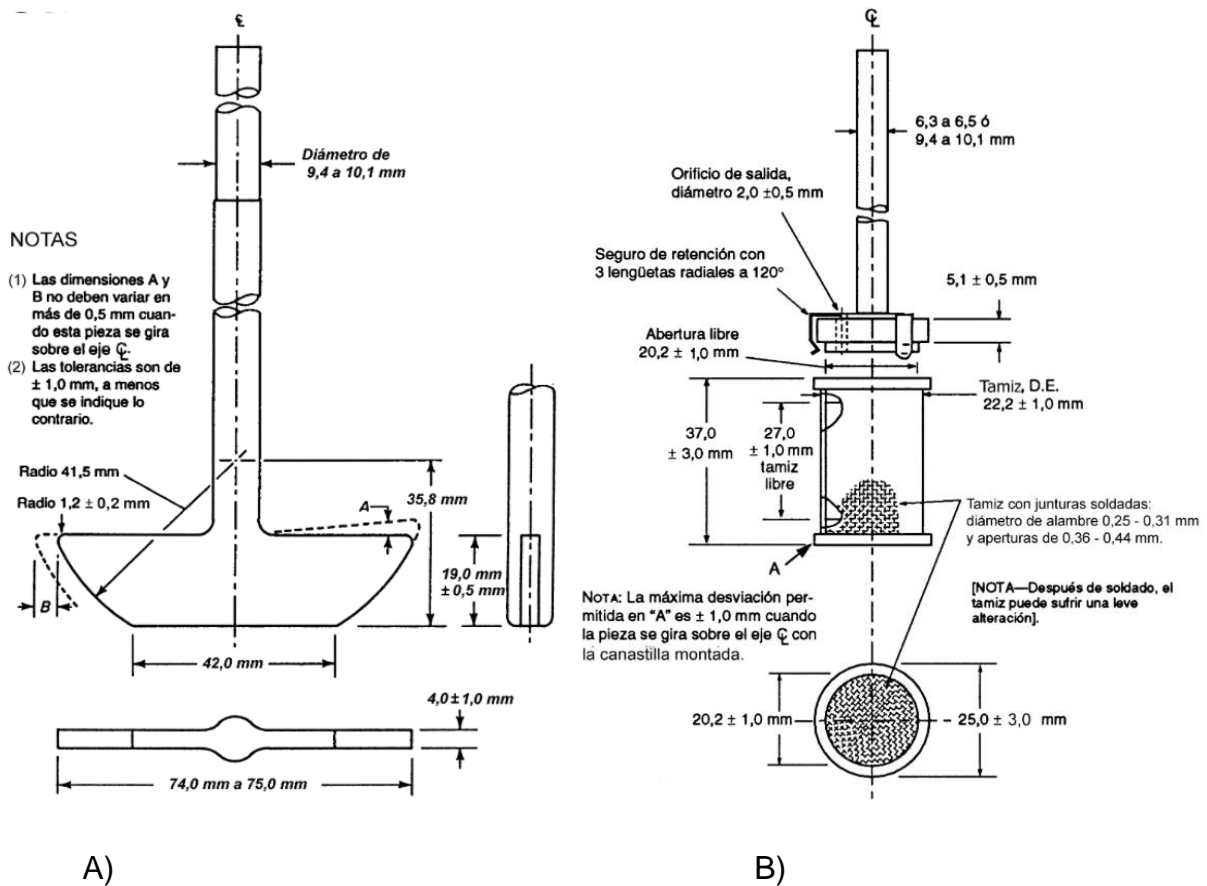


Figura 2. A) Elementos de agitación de paletas. B) Elementos de agitación de canastillas.

2.5 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

La validación es el proceso por el cual se demuestra, por estudios de laboratorio, que la capacidad del método satisface los requisitos para la aplicación analítica deseada³³, la NOM-177-SSA1-2013⁵ establece lo siguiente:

2.5.1 Validación con el fármaco.

Linealidad. Es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra. Se tiene que preparar una curva, por duplicado, al menos con 5 puntos de concentración, sin incluir el punto cero. Con un $r \geq 0.99$ y el %ERR no mayor al 2.0%.

Precisión. Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales. El %CV del factor de respuesta debe ser menor o igual al 2.0%.

Influencia del filtro. Se determina que no exista adherencia del fármaco al filtro. La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2.0%.

Estabilidad. Es la capacidad de un compuesto de permanecer dentro de las especificaciones de calidad establecidas, en el envase que lo contiene durante su periodo de vida útil. Se determinan las condiciones de temperatura y tiempo entre otros, en las que el compuesto permanezca estable. El %CV del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final debe ser menor o igual a 3.0%.

2.5.2 Validación con el medicamento.

Linealidad. Es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la

muestra. El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la regresión no mayor que el 3.0%.

Exactitud. Es la concordancia entre el valor obtenido experimentalmente y el valor de referencia. El promedio del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3.0% en cada punto.

Precisión. Es el grado de concordancia entre resultados analíticos individuales. Cuando el procedimiento se aplica repetidamente a diferentes porciones de una muestra homogénea; se evalúa como:

- a) **Repetibilidad.** Es la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un intervalo corto de tiempo. Con los datos de exactitud del método se obtiene el %CV del porcentaje cuantificado el cual debe ser menor o igual a 3.0%.

- b) **Reproducibilidad intralaboratorio.** Es la precisión bajo las variaciones que comúnmente pueden ocurrir dentro del laboratorio: diferentes días, diferentes analistas, diferentes equipos. Éste parámetro se realiza en caso de que participen dos o mas analistas. El %CV global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3.0%.

Selectividad. Es la capacidad de un método analítico para diferenciar y cuantificar el compuesto a analizar, en presencia de otros compuestos en la muestra. Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

2.6 GLIBENCLAMIDA.

La glibenclamida (gliburida) (Figura 3) cuyo nombre químico es (1-[4-[2-(5-cloro-2-metoxibenzamida)etil]bencenosulfonil]-3-ciclo-hexilurea)³⁴ es un agente hipoglucemiante oral, del grupo de las sulfonilureas utilizado en el tratamiento de la diabetes no dependiente de insulina²⁷ en el que el páncreas conserva la capacidad de segregar insulina. La acción hipoglucemiante de este fármaco depende de la existencia de una cantidad funcionante de células beta de los islotes de Langerhans del páncreas cuyo efecto citotrópico directo causa la degranulación de estas células provocando una mayor secreción de insulina³⁴. Tiene un historial de baja biodisponibilidad, que se atribuye a sus pobres propiedades de disolución²⁷.

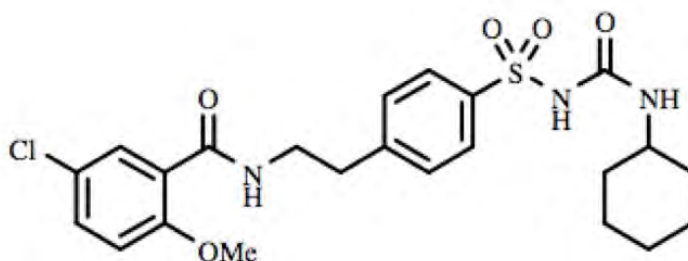


Figura 3. Estructura de la glibenclamida³⁵

Actúa mediante la inhibición de los canales de potasio sensibles al ATP en las células beta pancreáticas, causando una despolarización de la membrana celular (aumento de calcio intracelular en la célula beta) que estimula la liberación de insulina³⁵.

Como un ácido débil con un pKa de 5.3 su solubilidad depende en gran medida del pH del medio²⁷.

2.6.1 SOLUBILIDAD DE LA GLIBENCLAMIDA.

El desarrollo de un procedimiento de disolución para los productos farmacéuticos con limitada solubilidad en agua ha sido un desafío tanto para la industria farmacéutica y de los organismos que las regulan¹⁸.

Para los fármacos insolubles en agua como la glibenclamida (solubilidad 4 mg/L)¹⁸ las dificultades se encuentran por lo general en la selección de un medio de disolución de volumen aceptable³⁶. De acuerdo a la FEUM undécima edición, se recomienda un medio de disolución de fosfatos a pH 9.5²⁵, puesto que la solubilidad aumenta con un aumento de pH¹⁸.

Ya ha sido reconocido, que un fármaco ligeramente soluble muestra, frecuentemente, una insuficiente biodisponibilidad debido a la pobre solubilidad en los fluidos gastrointestinales, que obliga a dicho fármaco a pasar a través de la zona de absorción antes de que se disuelva completamente en los fluidos³⁸.

Varios métodos han sido descritos para mejorar la solubilidad de los fármacos pobremente solubles, uno de estos es la adición de tensoactivos¹⁹; sin embargo, características de liberación anormalmente bajas han sido reportadas en medios de disolución con un contenido relativamente alto de tensoactivos a pesar de tener condiciones sink. Esto se ha atribuido a la alteración de la desintegración de la tableta en tales medios y la reducción en la solubilidad de excipientes de tabletas solubles en agua, impidiendo así la disolución del fármaco³⁶.

Otros enfoques habitualmente utilizados en el diseño de medios de disolución de los fármacos pobremente soluble incluyen: lograr la solubilidad del fármaco aumentando las condiciones sink y la alteración del pH para mejorar la solubilidad de moléculas de fármacos ionizables²⁷.

CAPÍTULO III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 RECURSOS MATERIALES.

Equipos

- Disolutor Labindia DS 8000
- Baño de ultrasonido Cole-Parmer 8894
- Parrilla con agitación magnética Thomas Scientific

Instrumentos

- Cromatógrafo de líquidos de alta resolución Hewlett Packard modelo 1050
- Potenciómetro Hanna H1221
- Balanza analítica Denver instrument
- Termómetro

Material

- Matraz volumétrico de 10, 500 y 5000 mL
- Pipetas volumétricas de 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL
- Probeta de 500 y 1000 mL
- Pipeta graduada de 5 mL
- Vasos de precipitados de 50, 250 400 y 1000 mL
- Filtros de membrana de 0.45 μm
- Barra magnética de agitación
- Viales de 1.5 mL
- Tubos de ensaye de 25x75 mm
- Mortero con pistilo de porcelana
- Piseta

Reactivos

- Fosfato monobásico de potasio J.T. Baker
- Solución de Hidróxido de Sodio 0.1 M

- Hidróxido de Sodio Pellets J.T. Baker
- Acetonitrilo grado HPLC J.T. Baker
- Agua desionizada. Milli- Q
- Agua destilada. Millipore
- Acido fosfórico 80%. Mallincroeb
- Tabletas comerciales de glibenclamida de 5 mg

Estándar

- Glibenclamida, Lote G0639-56.

3.2 MÉTODO ANALÍTICO.

Las condiciones se establecieron de acuerdo a lo que dicta la FEUM undécima edición²⁵. Las pruebas y procedimiento se basaron en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013⁵. Para demostrar que el método es confiable para su aplicación en perfiles de disolución se realizó la validación del método analítico de los proveedores.

3.3 DISEÑO EXPERIMENTAL E HIPÓTESIS.

El diseño experimental corresponde a un diseño anidado debido a que el factor lote esta anidado al factor fabricante. A continuación se presenta el diseño experimental en el siguiente esquema:

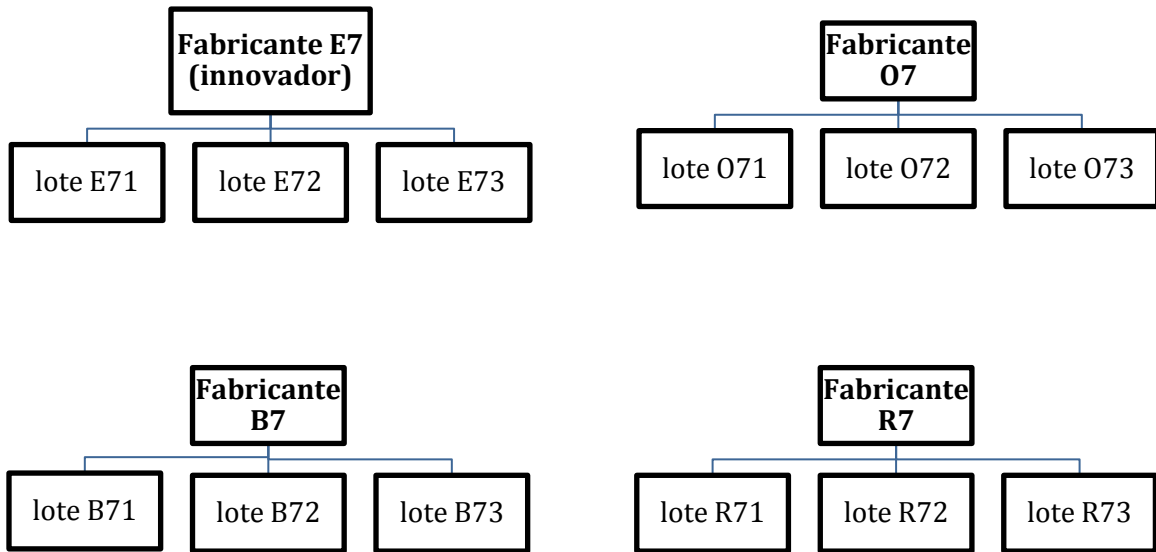


Figura 4. Diseño experimental anidado.

De acuerdo al diseño experimental, nos planteamos la siguiente hipótesis:

Hipótesis nula, H_0 = No existe diferencia estadísticamente significativa entre lotes de un mismo laboratorio fabricante y lotes de diferentes laboratorios fabricantes en el % disuelto, el análisis de varianza y el factor de similitud al realizar perfiles de disolución.

Hipótesis alterna, H_1 = Existe diferencia estadísticamente significativa entre lotes de un mismo laboratorio fabricante y lotes de diferentes laboratorios fabricantes en el % disuelto, el análisis de varianza y el factor de similitud al realizar perfiles de disolución.

3.4 INFORMACIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA Y PRUEBA.

Los productos estudiados contienen 5 mg de glibenclamida tabletas, se evaluaron 4 laboratorios fabricantes (un innovador E7 y tres genéricos O7, B7 y R7) y 3 lotes de cada laboratorio fabricante. Cada lote se compró en el norte, centro y sur del Distrito Federal. Solo se proporciona clave del nombre comercial, clave asignada al producto y fecha de caducidad. Toda esta información se encuentra en la tabla 1.

Tabla 1. Información del producto estudiado.

Clave del nombre comercial	Clave asignada al producto	Fecha de caducidad
E7	E71	Mayo, 2016
	E72	Agosto, 2015
	E73	Febrero, 2017
O7	O71	Enero, 2016
	O72	Mayo, 2016
	O73	Enero, 2017
B7	B71	Noviembre, 2016
	B72	Diciembre, 2016
	B73	Diciembre, 2016
R7	R71	Septiembre, 2017
	R72	Noviembre, 2017
	R73	Octubre de 2017

3.5 SOLUCIONES.

Medio de disolución: Solución amortiguadora de fosfatos 0.05 M pH 9.5²⁵. Se pesaron 6.8 g de fosfato monobásico de potasio (KH₂PO₄) y se pasaron a un matraz volumétrico de 1000 mL. Se agregó agua destilada hasta antes del aforo y se ajustó el pH con pellets NaOH. Finalmente se aforó con agua destilada, se filtró y desgasificó.

Fase móvil²⁵. Agua:ACN (40:60). Se agregaron 4 mL de ácido fosfórico por litro de agua desionizada. Se filtró y desgasificó por separado. Se modificó la proporción de fase móvil para que el tiempo de retención disminuyera.

Preparación de la solución stock [0.02 mg/mL]. Se pesaron 10 mg de solución estándar de glibenclamida y se pasaron a un matraz volumétrico de 500 mL. Se agregó 100 mL de ACN y se colocó en un baño de ultrasonido durante 20 minutos para disolver. Posteriormente se aforó con medio de disolución.

Curva patrón a partir de la solución stock estándar [0.02 mg/mL] de glibenclamida. Se preparó una curva patrón a las siguientes concentraciones: 2, 4, 6, 8, 10 y 12 µg/mL. De la solución stock de glibenclamida se tomaron alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL. Se pasó de manera independiente a matraces volumétricos de 10 mL. Se llevó al aforo con medio de disolución y se mezcló. Tabla 2.

Tabla 2. Curva patrón a partir de la solución stock estándar [0.02 mg/mL] de glibenclamida.

Nivel de la curva	Alícuota de la solución stock (mL) 0.02 mg/ml	Aforo (mL)	Concentración (µg/mL)	%
1	1	10	2	20
2	2	10	4	40
3	3	10	6	60
4	4	10	8	80
5	5	10	10	100
6	6	10	12	120

3.6 CONDICIONES DE OPERACIÓN PARA LA CUANTIFICACIÓN DE GLIBENCLAMIDA POR HPLC²⁵.

Columna WAT045905; detector de Luz UV; longitud de onda 215 nm; velocidad de flujo 1.0 mL/min; volumen de inyección 50µL; tiempo de corrida 6 min.

Verificación del sistema cromatográfico. Se Inyectó en el cromatógrafo seis veces volúmenes iguales de 50 µL de la concentración de 6 µg/mL, se registraron los picos respuestas y se determinó su %CV.

3.7 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

Se realizó la validación del método analítico de cuatro lotes (un lote por laboratorio fabricante) para la cuantificación de glibenclamida. En la tabla 3, se muestran los criterios de aceptación de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013.

3.7.1 Validación con el fármaco.

Linealidad. Se prepararon curvas patrón por duplicado de acuerdo a como se indica en la tabla 2. Se inyectó al cromatógrafo y se registraron los picos respuesta. Se graficó área vs concentración y se obtuvo la regresión lineal reportando coeficiente de correlación (r), pendiente (m) y error relativo debido a la regresión (%ERR).

Precisión. Se utilizaron los datos obtenido en la linealidad del sistema y se calculó el factor de respuesta con las áreas obtenidas y el %CV.

Influencia del filtro. Con la solución stock estándar [0.02 mg/mL] de glibenclamida se prepararon 2 soluciones a las concentraciones de 2 y 12 µg/mL utilizando matraces volumétricos de 50 mL y alícuotas de 5 y 30 mL

respectivamente. Se separó 5 mL de cada una en tubos de ensaye y se identificó “sin filtrar”. De la solución restante se filtraron 6 alícuotas de 5 mL cada una y se identificó como muestras 1, 2, 3, 4, 5, 6 de las dos concentraciones. Se inyectó al cromatógrafo, se registraron los picos respuesta y se obtuvo su %CV.

Estabilidad. Este parámetro no se realizó en el laboratorio. Se revisó en un artículo publicado en el año 2007 “Dissolution test for glibenclamide tablets.”²⁷

3.7.2 Validación con el medicamento.

Linealidad.

Preparación de la solución stock del producto. Se pesó con exactitud 10 tabletas y se determinó su peso promedio. Se pulverizaron y homogeneizaron evitando perdidas. Se pesó el polvo de las tabletas equivalente a 10 mg de glibenclamida y se pasó a un matraz volumétrico de 500 mL. Se agregó 100 mL de ACN y se colocó en un baño de ultrasonido durante 20 minutos para disolver. Posteriormente se aforó con medio de disolución, se filtró desechando la primera porción (15 mL) y se recolectó.

Curva patrón. De la solución anterior [0.02 mg/mL], se prepararon curvas patrón por triplicado a las siguientes concentraciones: 2, 4, 6, 8, 10, 12 µg/mL. Se tomaron alícuotas de 1, 2, 3, 4, 5, 6 mL de la solución stock de glibenclamida (producto). Se pasó de manera independiente a matraces volumétricos de 10 mL. Se llevó al aforo con medio de disolución y se mezcló, tabla 2. Se inyectó al cromatógrafo y se registraron los picos respuesta. Se graficó área vs concentración y se obtuvo la regresión lineal reportando coeficiente de correlación (r), pendiente (m) y error relativo debido a la regresión (%ERR).

Exactitud. Se utilizaron los datos obtenido en la linealidad con el medicamento. Se evaluó el % de recobro en cada punto.

Precisión.

Repetibilidad. Se utilizaron los datos obtenido en la exactitud del medicamento y se evaluó el %CV del porcentaje cuantificado en cada punto.

Reproducibilidad. Se evaluó la reproducibilidad en dos días diferentes bajo las mismas condiciones obteniendo el %CV global del porcentaje cuantificado.

Especificidad. Con la solución stock estándar y producto [0.02 mg/mL] de glibenclamida se realizó un barrido de 200 a 400 nm utilizando un detector de rearreglo de diodos.

Tabla 3. Criterios de aceptación que dicta la NOM-177-SSA1-2013.

	Parámetro		Criterios de aceptación
Validación con el fármaco.	Linealidad		$r \geq 0.99$
			$\%ERR \leq 2.0\%$
	Precisión		$\%CV \leq 2.0\%$
	Influencia del filtro		$\%CV \leq 2.0\%$
	Estabilidad		$\%CV \leq 3.0\%$
Validación con el medicamento.	Linealidad		$r \geq 0.99$
			$\%ERR \leq 3.0\%$
	Exactitud		$\%recobro \leq 3.0\%$ en cada punto.
	Precisión	Repetibilidad	$\%CV \leq 3.0\%$
		Reproducibilidad	$\%CV \leq 3.0\%$
Especificidad		Interferencia no mayor al aceptado en exactitud y precisión.	

3.8 PERFIL DE DISOLUCIÓN.

Aparato II paletas. Se colocó cada tableta en el aparato con 500 mL de medio de disolución a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ sin provocar burbujas. Se accionó a 75 rpm durante 45 min (Se registró orden y hora exacta de inicio de agitación de cada vaso). Se filtraron 5 mL de cada vaso a través de un filtro de $0.45\text{ }\mu\text{m}$ a los 0, 5, 10, 15, 20 y 45 minutos, sin reposición del medio. Una fracción de la alicuota se inyectó al cromatógrafo y se calculó el % de glibenclamida disuelto. Se realizó una evaluación estadística (ANOVA) empleando el programa Statgraphics y se compararon los perfiles de disolución con f_2 utilizando el DDSolver de Microsoft Excel.

3.9 UNIFORMIDAD DE CONTENIDO.

Solución de referencia²⁵. Se pesaron 10 mg de la solución estándar de glibenclamida y se pasaron a un matraz volumétrico de 500 mL. Se agregó 100 mL de ACN y se sometió a un baño de ultrasonido por 20 minutos. Posteriormente se aforó con medio de disolución. Esta solución contiene $20\text{ }\mu\text{g/mL}$ de glibenclamida. Se tomaron 5 mL de esa solución y se pasaron a un matraz aforado de 10 mL. Posteriormente se aforó con medio de disolución. Esta solución contiene $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ de glibenclamida.

Producto²⁵. Se pasaron 10 tabletas por separado a matraces erlenmeyer de 500 mL. Se humedeció cada una de las tabletas con 2 mL de agua y se agregaron posteriormente 10 mL de acetonitrilo. Se colocó en un baño de ultrasonido entre 30 y 45 minutos. Al observar polvo disperso, se aforó con medio de disolución y se filtró el contenido. Esta solución contiene $10\text{ }\mu\text{g/mL}$ de glibenclamida. Se inyectó al cromatógrafo y se registraron los picos respuesta. Se obtuvo el valor de aceptación.

CAPÍTULO IV

RESULTADOS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO.

Con el fin de demostrar que el método es confiable para su aplicación en perfiles de disolución se realizó la validación del método analítico de tabletas de glibenclamida 5 mg del innovador con clave E71 y tres genéricos O71, B72 y R72. Los parámetros que se proporcionan son: linealidad con el fármaco, precisión con el fármaco, influencia del filtro, estabilidad, linealidad con el medicamento, precisión con el medicamento, exactitud, y especificidad. A continuación se presentan los resultados y discusión de resultados de cada parámetro.

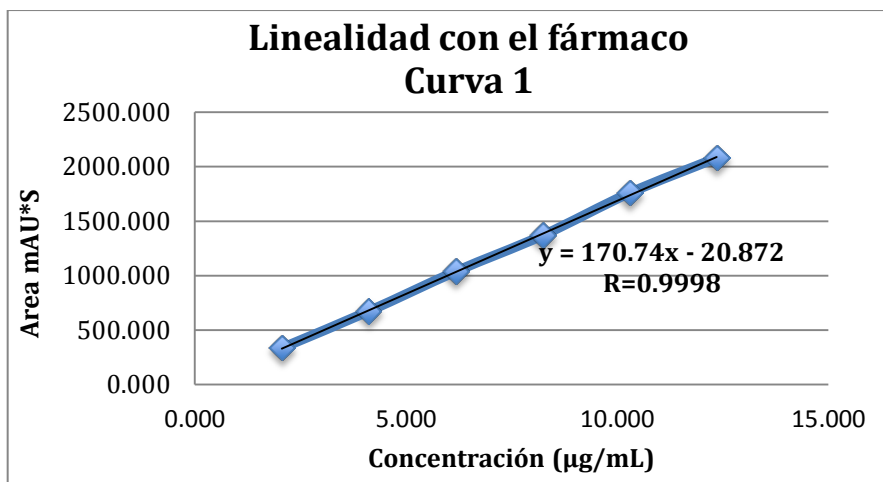
4.1.1 Validación con el fármaco.

4.1.1.1 Linealidad y precisión.

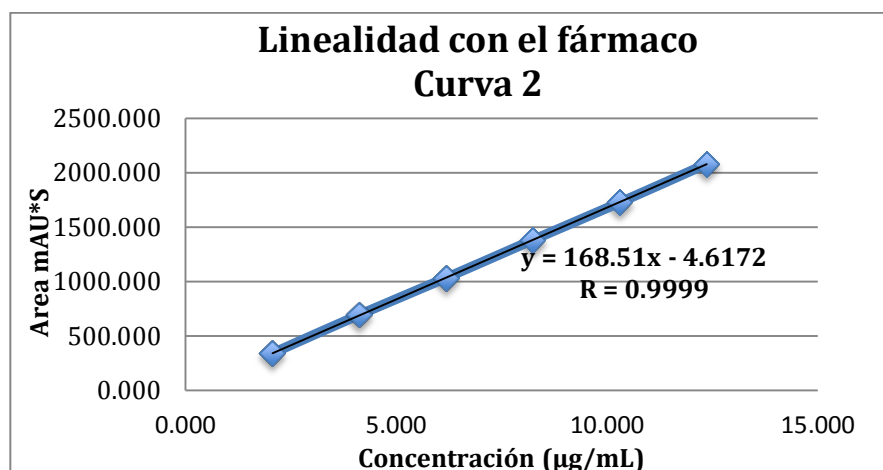
En el apéndice I, se muestra la tabla con las áreas de las dos curvas del analítico y su factor respuesta. En la tabla 4 se reportan los criterios de aceptación que dicta la NOM-177-SSA1-2013⁵ en relación a la correlación, el %ERR y la precisión con n=12 para las dos curvas y los resultados experimentales. En las gráficas 1 y 2 se observa la linealidad por duplicado.

Tabla 4. Resultados de la validación con el fármaco obteniendo la correlación, el %ERR y el %CV del factor respuesta.

	CURVA 1	CURVA 2
Correlación $r > 0.99$	0.9998	0.9999
Error relativo debido a la regresión. $\%ERR \leq 2.0\%$	1.2352%	0.3365%
Precisión. FR n=12 $\%CV \leq 2.0\%$	1.284%	



Gráfica 1. Linealidad con el fármaco de la curva 1



Gráfica 2. Linealidad con el fármaco de la curva 2.

En la tabla 4 se observa que el coeficiente de correlación es mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión es menor a 2.0%, lo que indica que los resultados experimentales son proporcionales a la concentración del compuesto⁴⁰ obteniendo un sistema lineal entre el intervalo de 2.060 a 12.360 µg/mL (ver apéndice I, gráficas 1 y 2). El sistema se considera preciso debido a que el factor respuesta tiene un coeficiente de variación menor a 2.0 %.

4.1.1.2 Influencia del filtro.

La tabla 5 reporta la evaluación de la influencia del filtro a dos concentraciones, una baja de 2 µg/mL y una alta de 12 µg/mL. Se tomó la concentración más baja y más alta de la curva patrón.

Tabla 5. Evaluación de la influencia del filtro en la toma de muestra sin filtrar y filtrando 5 veces a dos concentraciones.

$\lambda = 215 \text{ nm}$

Muestras	Concentración baja (2 µg/mL) Área	Concentración alta (12 µg/mL) Área
Sin filtrar	322.852	1997.783
Filtradas		
1	335.357	2101.264
2	327.231	2050.628
3	335.204	2081.550
4	330.919	2095.271
5	332.150	2075.513
6	334.954	2071.188
Promedio	331.238	2067.600
DE	4.723	34.956
CV ≤ 2.0%	1.426	1.691

En la tabla 5 podemos observar que el coeficiente de variación es menor a 2.0%, para las dos concentraciones, por lo tanto no existe adherencia del fármaco en el filtro, reteniendo únicamente excipientes y obteniendo el área a cada concentración del principio activo.

4.1.1.3 Estabilidad.

Este parámetro no se realizó en el laboratorio pero de acuerdo a un artículo publicado en el año 2007 "Dissolution test for glibenclamide tablets²⁷". señala que la glibenclamida es estable hasta un periodo de 24 h de estudio con buffer de fosfatos a pH 8.0, obteniendo un %CV menor a 3.0%.

Las soluciones estándar de glibenclamida y muestras se almacenaron sin protección de la luz, en condiciones ambientales. Todos los resultados del ensayo se encontraron dentro de un intervalo de 98.0 a 102.0%.

Por ende la glibenclamida permanece dentro de las especificaciones de calidad establecidas, durante su periodo de vida útil⁵.

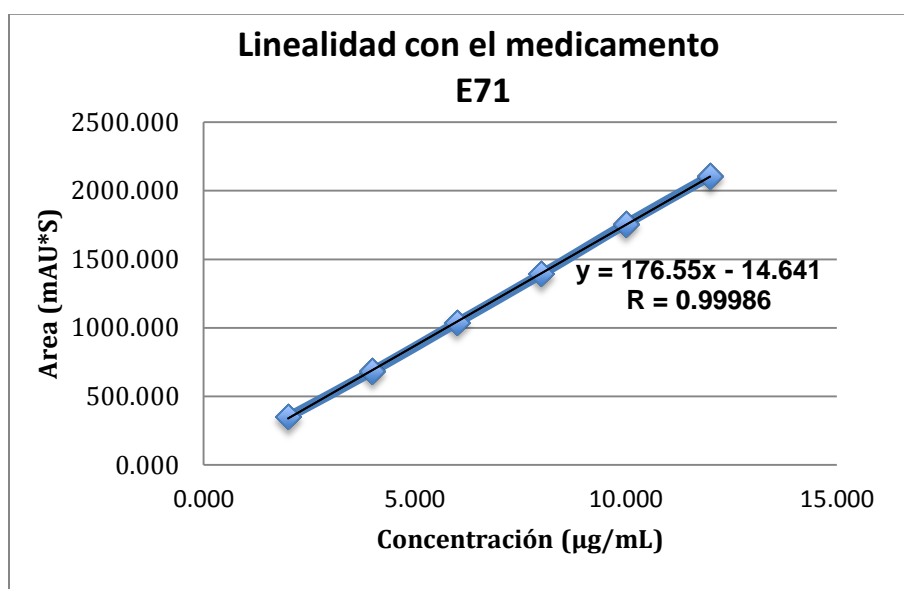
4.1.2 Validación con el medicamento.

El apéndice II, proporciona tablas de los cuatro laboratorios fabricantes, donde se muestran las áreas, la concentración experimental, el % de recuperación de las tres curvas, la media y DE.

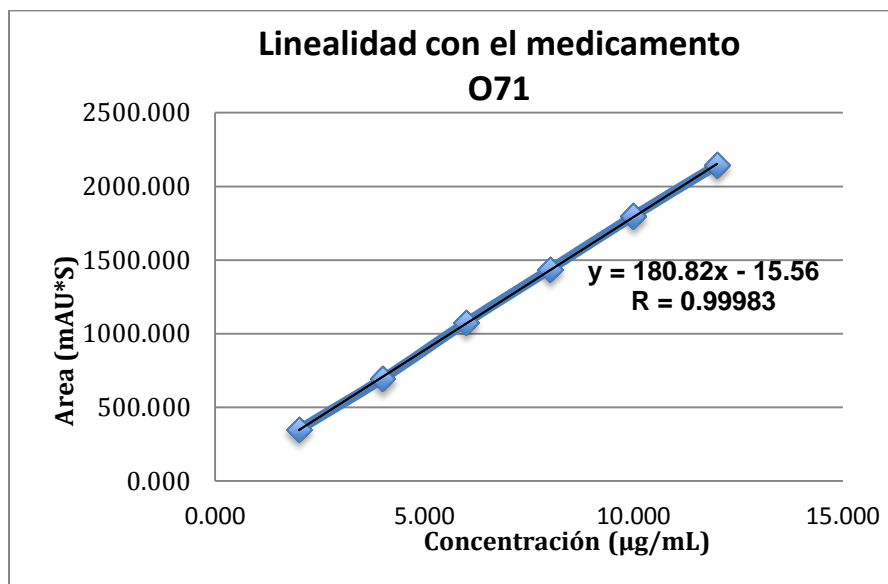
4.1.2.1 Linealidad. En la tabla 6 se muestra tanto los criterios de aceptación que dicta la NOM-177SSA1-2013⁵ en relación a la correlación y el %ERR con n=18 y los resultados de validación del medicamento de los cuatro productos. En las gráficas 3, 4, 5 y 6, se reporta la linealidad de los 4 lotes, diferente laboratorio fabricantes.

Tabla 6. Resultados de la validación con el medicamento de los cuatro productos, obteniendo la correlación y el %ERR.

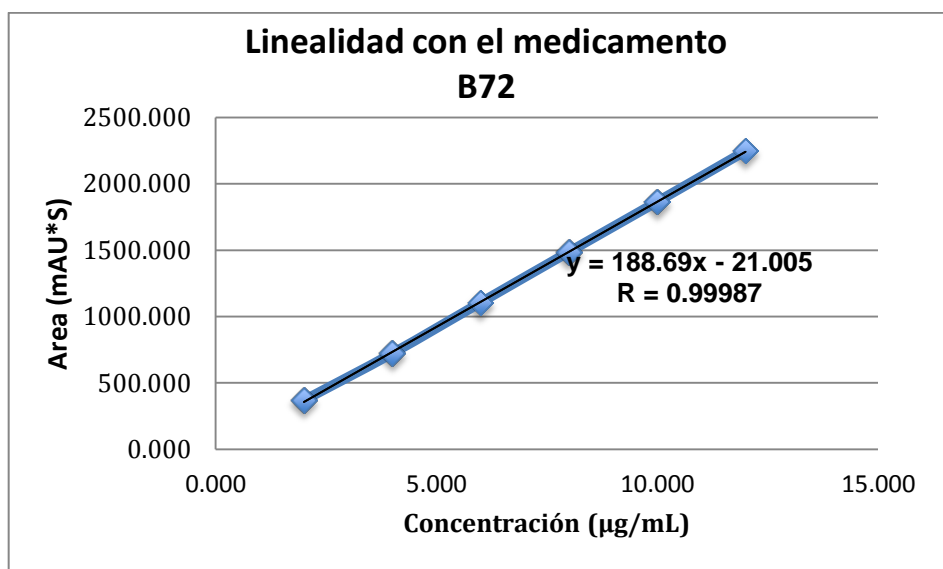
Parámetro	Criterio de aceptación	Nombre comercial	Clave	Resultado
Linealidad	Correlación $r > 0.99$	E7	E71	0.9999
		O7	O71	0.9998
		B7	B72	0.9999
		R7	R72	0.9999
	Error relativo debido a la regresión. $\%ERR \leq 3.0\%$	E7	E71	1.330
		O7	O71	1.049
		B7	B72	0.868
		R7	R72	0.811



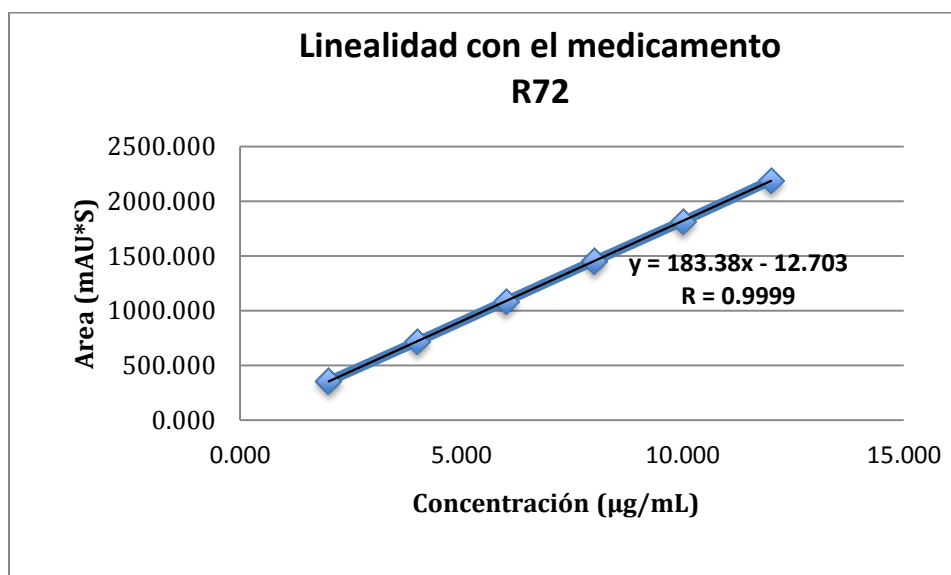
Gráfica 3. Linealidad con el medicamento del producto E71.



Gráfica 4. Linealidad con el medicamento del producto O71.



Gráfica 5. Linealidad con el medicamento del producto B72.



Gráfica 6. Linealidad con el medicamento del producto R72.

Los resultados de la tabla 6 y gráficas 3 a 6 muestran que el coeficiente de correlación es mayor a 0.99 y el error relativo debido a la regresión es menor a 3.0%, para los 4 productos; por lo tanto el método es lineal con un rango de trabajo establecido.

4.1.2.2 Exactitud y precisión (repetibilidad y reproducibilidad). Se reporta el % de recobro de cada punto de la curva, el %CV y los resultados experimentales.

A. Exactitud con n=18.

Tabla 7. Exactitud. Se muestra el % de recobro de cada punto de la curva.

Concentración nominal (µg/mL)	Nivel %	Exactitud. %recobro ≤ 3.0% en cada punto, (97-103%)			
		E71	O71	B72	R72
2.000	20.000	101.391	98.646	101.264	101.058
4.000	40.000	97.848	97.221	98.106	99.990
6.000	60.000	97.338	100.213	99.680	100.773
8.000	80.000	97.027	100.128	100.382	100.831
10.000	100.000	97.506	100.218	100.607	100.053
12.000	120.000	97.017	99.539	100.942	100.771

En la tabla 7 se observa que la exactitud de cada punto de la curva no varía con respecto a la cantidad nominal en más del 3.0% para todos los lotes; por ende el método es exacto, debido a que la concentración experimental es muy cercana a la concentración nominal o valor verdadero⁴⁰. Podemos inferir que los excipientes no interfieren en la concentración del compuesto.

B. Precisión repetibilidad con n=18.

Tabla 8. Precisión (repetibilidad). Se muestra la precisión %CV ≤ 3.0 % de cada punto de la curva.

Concentración nominal (µg/mL)	Nivel %	Precisión %CV ≤ 3.0 %			
		E71	O71	B72	R72
2.000	20.000	1.446	1.442	2.607	1.321
4.000	40.000	1.722	1.572	2.949	0.891
6.000	60.000	1.184	0.942	0.945	1.269
8.000	80.000	0.214	1.072	1.539	0.785
10.000	100.000	2.201	0.616	2.259	1.412
12.000	120.000	0.871	0.582	1.042	0.838

En la tabla 8 se observa que el %CV es menor a 3.0% en cada punto de la curva para todos los lotes evaluados; por lo tanto hay concordancia entre los resultados obtenidos experimentalmente realizados bajo las mismas condiciones y el mismo día⁴⁰.

A. Precisión reproducibilidad con n =36.

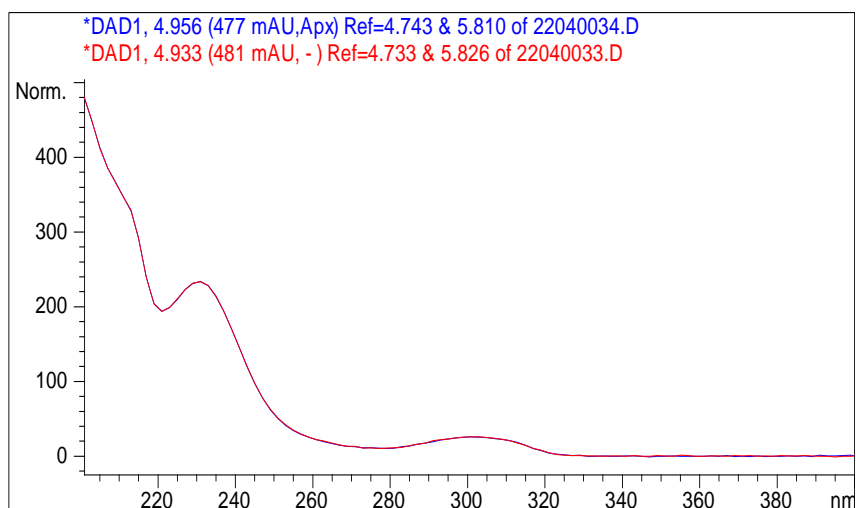
Tabla 9. *Precisión (reproducibilidad). Se muestra la media del % de recuperación, la desviación estándar y la precisión global del día 1 y 2 de análisis.*

	Precisión reproducibilidad %CV ≤ 3.0 %			
Nombre	E71	O71	B72	R72
Media % recuperación	98.559	100.631	101.574	100.092
Desviación estándar	2.194	2.314	2.055	1.520
Precisión	2.226	2.299	2.023	1.518

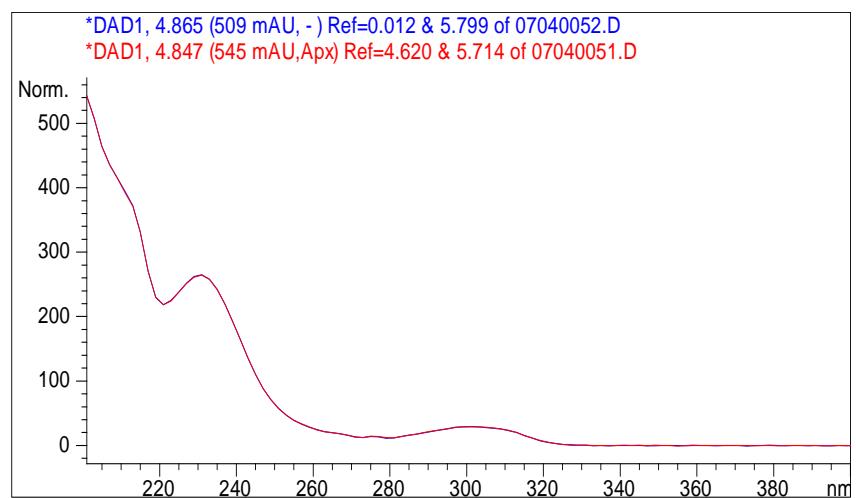
En la tabla 9 se observa que el %CV global entre diferentes días de un mismo analista es menor a 3.0%, este resultado indica que el método es independiente y reproducible del día en que se realice el análisis.

4.1.2.3 Especificidad. Se realizó la especificidad de tabletas de glibenclamida 5 mg de los cuatro productos de estudio. Se comparó la solución de referencia del medicamento con solución stock de glibenclamida de acuerdo a un espectro de absorción en un rango de 200 a 400 nm y realizando el análisis de pureza.

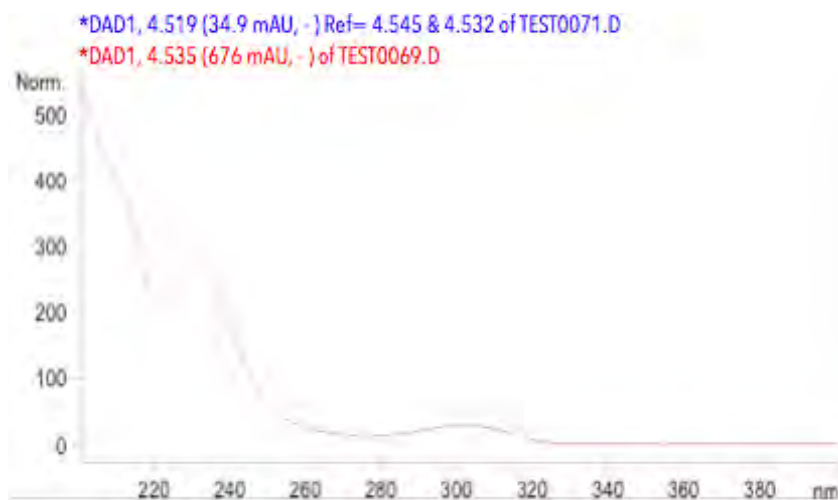
ESPECTRO DE ABSORCIÓN



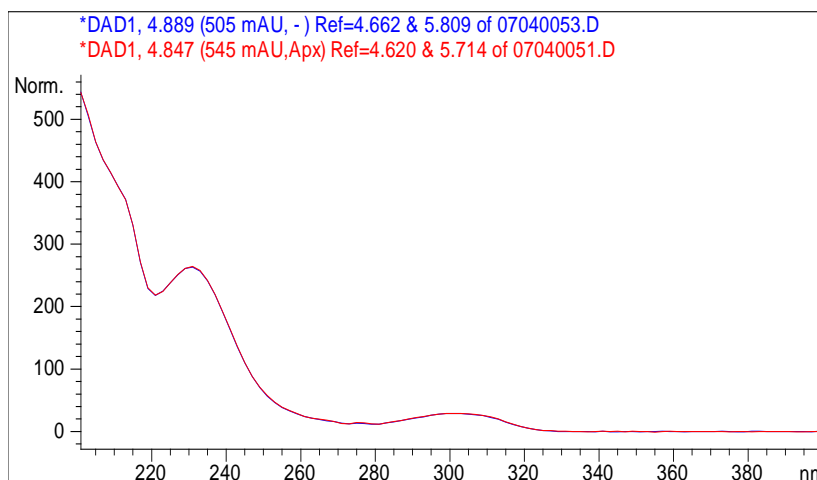
Gráfica 7. Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. 22040034= Solución de referencia. 22040033= Solución stock. **E71.**



Gráfica 8. Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. 07040052= Solución de referencia. 07040051= Solución stock. **O71.**



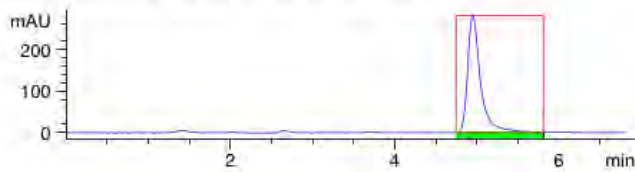
Gráfica 9. Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. TEST0071= Solución de referencia. TEST0069= Solución stock. **B72.**



Gráfica 10. Espectro de absorción en un rango de 200-400 nm. Solución de referencia del medicamento comparada con solución stock de glibenclamida a una concentración de 0.02 mg/mL. 07040051= stock. 07040053= referencia. **R72.**

PUREZA

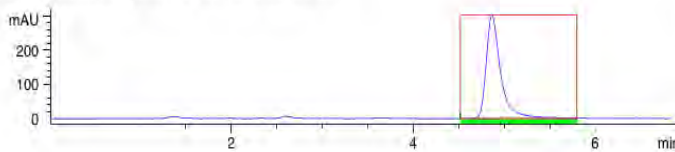
Purity results peak 1 at 4.951 min.



Data : 22040034.D
Signal : DAD1 A
Peak : 1 at 4.951 min
Date : 22-Apr-15, 16:39:29

a) E71.

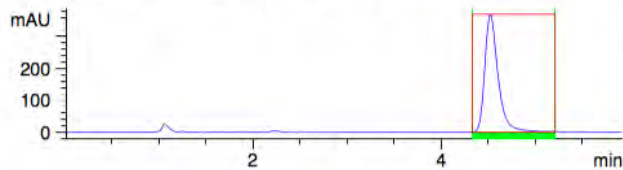
Purity results peak 1 at 4.865 min.



Data : 07040052.D
Signal : DAD1 A
Peak : 1 at 4.865 min
Date : 07-Apr-15, 23:59:59

b) O71.

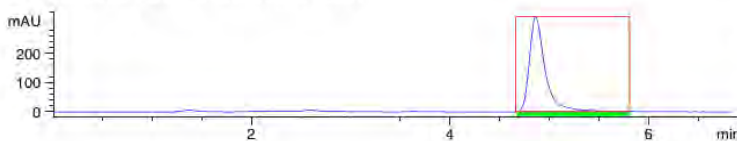
Purity results peak 1 at 4.523 min.



Data : TEST0071.D
Signal : DAD1 A
Peak : 1 at 4.523 min
Date : 27-Aug-15, 06:26:05

c) B72.

Purity results peak 1 at 4.863 min.



Data : 07040053.D
Signal : DAD1 A
Peak : 1 at 4.863 min
Date : 08-Apr-15, 00:08:46

d) R72.

Gráfica 11. Pureza de los cuatro productos. El color verde que se observa en el área generada, hace referencia a la pureza del principio activo. El color rojo reflejaría una impureza en la glibenclamida, la cual no se observa.

Como se registra en las gráficas 7, 8, 9 y 10 el espectro para cada producto es similar al de la solución stock, por lo tanto el método determina exactamente y específicamente a la glibenclamida en presencia de sus excipientes⁴⁰. El análisis de pureza (ver gráfica 11) señala que el factor pureza está dentro de los límites calculados, esto indica que el compuesto es puro y no hay interferencias por su formulación.

4.2 PERFILES DE DISOLUCIÓN.

El apéndice III proporciona las áreas y el % disuelto de cada tableta a cada tiempo de muestreo. En el apéndice V se encuentra un ejemplo del cálculo a los 10 minutos para la tableta 1 del producto E71.

En las tablas 10, 11, 12 y 13 se muestra el promedio del % Di, sus mínimos, máximos y %CV con n=12 para todas las formulaciones. En la gráfica 12 se presenta el perfil de disolución promedio de cada lote de glibenclamida.

Tabla 10. Resultados del porcentaje disuelto promedio del producto E7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.

Clave	E71			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	70.561	57.574	79.638	7.589
10	89.144	74.891	97.725	6.125
15	94.404	78.495	103.233	6.408
20	96.256	81.033	105.564	6.147
45	100.786	93.673	106.437	2.880
Clave	E72			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	61.465	51.310	67.608	7.515
10	82.265	71.358	86.364	4.862
15	90.712	88.247	95.459	2.068
20	93.869	91.671	96.393	2.023
45	98.618	95.650	102.638	2.057
Clave	E73			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	70.031	62.788	74.178	5.267
10	89.167	86.194	92.276	2.118
15	95.697	91.846	99.062	2.288
20	98.024	93.590	101.383	2.336
45	101.470	98.951	103.917	1.737

Tabla 11. Resultados del porcentaje disuelto promedio del producto O7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.

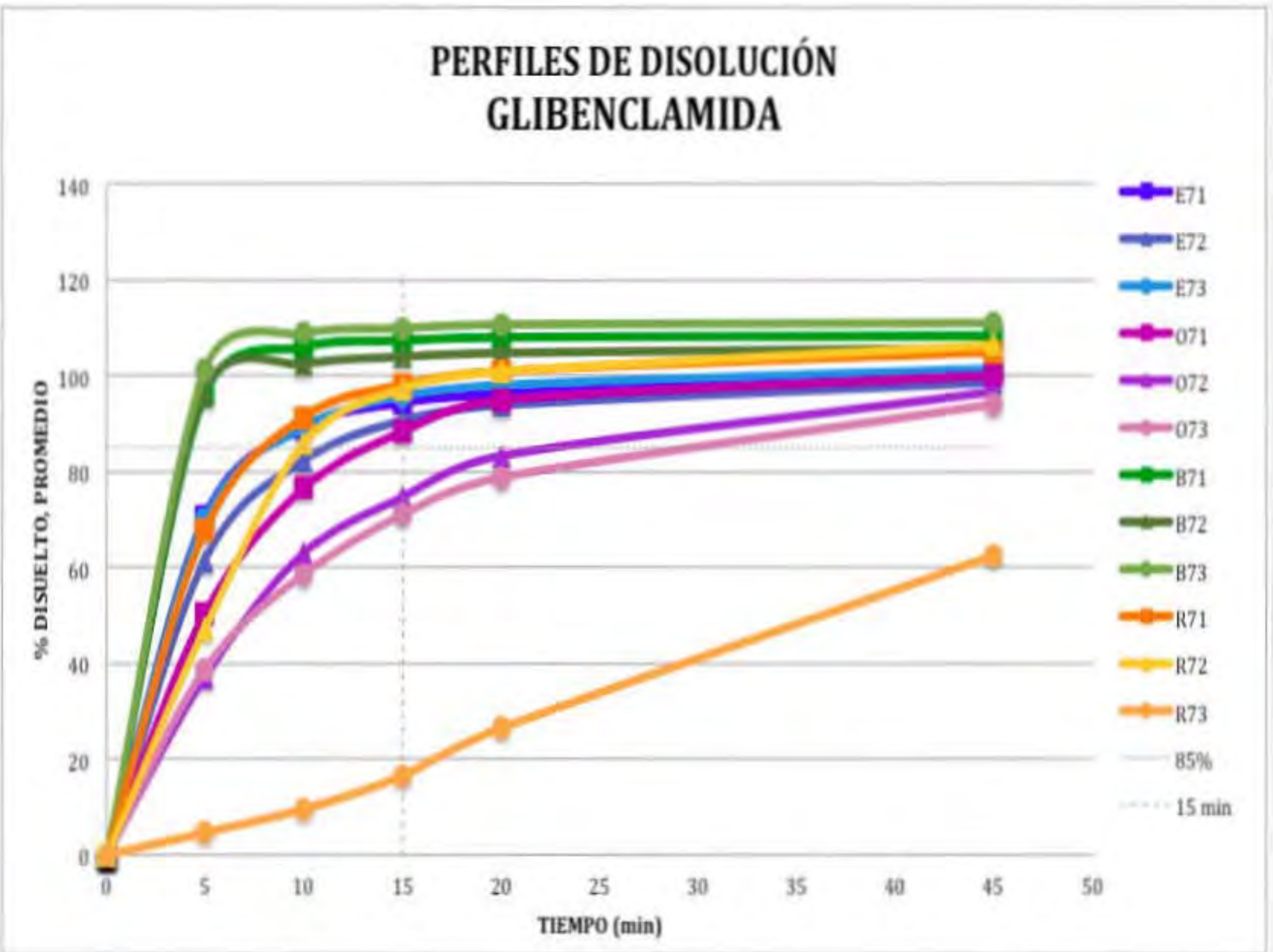
Clave	O71			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	50.373	47.251	56.866	5.623
10	76.470	73.247	82.939	4.014
15	88.353	84.754	93.907	3.211
20	94.963	91.277	101.536	3.299
45	100.124	96.180	104.632	2.682
Clave	O72			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	37.012	29.840	49.625	16.217
10	62.887	53.988	72.321	9.063
15	74.701	66.050	85.475	8.015
20	83.290	73.546	91.815	7.332
45	96.644	89.442	103.921	4.601
Clave	O73			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	38.723	35.403	41.732	4.713
10	58.529	54.448	61.205	3.422
15	71.053	67.906	73.410	2.576
0	78.786	75.166	81.629	2.579
45	94.015	88.865	100.339	3.445

Tabla 12. Resultados del porcentaje disuelto promedio del B7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.

Clave	B71			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	96.025	93.074	98.282	1.797
10	105.936	103.551	108.710	1.458
15	107.364	104.243	109.056	1.378
20	108.020	105.954	109.829	1.065
45	108.315	106.177	110.380	1.146
Clave	B72			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	96.608	85.062	99.871	4.230
10	102.416	88.663	106.411	4.892
15	103.972	91.987	107.089	3.944
20	104.758	95.212	107.932	3.304
45	105.799	98.087	110.262	2.939
Clave	B73			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	101.232	93.913	106.860	3.461
10	108.813	101.670	112.971	2.858
15	109.963	105.743	113.657	2.332
20	110.691	106.620	113.923	2.151
45	111.006	107.140	113.958	2.115

Tabla 13. Resultados del porcentaje disuelto promedio del producto R7, así como sus máximos, mínimos, y el coeficiente de variación.

Clave	R71			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	67.557	59.642	76.402	7.396
10	91.346	80.794	97.487	5.213
15	98.134	86.359	103.530	5.146
20	100.980	88.736	106.474	5.152
45	104.981	91.150	110.794	5.265
Clave	R72			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	47.137	38.569	55.953	9.156
10	85.767	78.169	89.629	3.356
15	97.353	95.573	100.825	1.786
20	100.908	97.247	104.856	2.195
45	106.415	103.198	113.060	2.435
Clave	R73			
Tiempo	Promedio (%)	Mínimo (%)	Máximo (%)	%CV
5	4.619	3.388	7.930	30.865
10	9.571	6.742	17.016	28.863
15	16.545	11.392	37.921	44.114
20	26.443	15.550	64.774	51.876
45	62.456	34.231	98.957	37.532



Gráfica 13. Perfil de disolución promedio de cada lote de glibenclamida tableta 5 mg. Tres lotes de cada laboratorio fabricante. Solo se proporciona la clave.

En las tablas 10, 11, 12 y 13 se observa que en la mayoría de los productos se disuelve más del 85% en 15 minutos o menos tomando en cuenta lo que dicta la NOM-177-SSA1-2013⁵, de manera que estos medicamentos se consideran de muy rápida disolución y por consiguiente no es necesario realizar el cálculo del factor de similitud (f_2), pero para una mejor evaluación de la similitud de cada genérico frente al innovador y otros fabricantes (genéricos), entre lotes de un mismo proveedor y entre lotes de diferentes proveedores se realiza el cálculo de éste. En el apartado factor de similitud, se realiza la discusión de resultados.

Al observar la tabla 13 y gráfica 12, el genérico con clave R73 mostró el perfil de disolución más bajo, del mismo modo no es posible distinguir la fase de meseta, ascendente y de inflexión. Así mismo podemos observar que los genérico con clave B71, B72, B73, R71 y R72 a los 15 min se disuelve más del 85% del fármaco quedando por encima del innovador (tabla 12, tabla 13 y grafica 12), y a los 45 min de igual manera están por encima de éste, sin embargo esto no significa que los productos sean mejor que el innovador, debido a que con el producto E7 (referencia), se realizaron anteriormente estudios clínicos, de farmacocinética y toxicidad pertinentes antes de la autorización⁴.

4.3 EVALUACIÓN ESTADÍSTICA. ANOVA.

Las tablas 14 a 18 contienen una evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con $n=12$ para las formulaciones E7, O7, B7 y R7. Ésta tabla muestra los lotes que no son estadísticamente significativos a cada tiempo de muestreo ($P > 0.05$). La tabla general se encuentra en el apéndice IV.

Tabla 14. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con $n=12$ para todas las formulaciones. Tiempo 5 minutos. ES: Estadísticamente significativo.

Tiempo	5 MINUTOS			
	E71	E73	O72	B71
E73	0.7805	ES	ES	ES
O73	ES	ES	0.3552	ES
B72	ES	ES	ES	0.653
R71	0.1695	0.2733	ES	ES

Tabla 15. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con $n=12$ para todas las formulaciones. Tiempo 10 minutos. ES: Estadísticamente significativo.

TIEMPO	10 MINUTOS	
	E71	E73
E73	0.9891	ES
R71	0.3039	0.1549
R72	0.0712	ES

Tabla 16. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con $n=12$ para todas las formulaciones. Tiempo 15 minutos. ES: Estadísticamente significativo.

TIEMPO	15 MINUTOS			
	E71	E73	O72	B71
E72	0.0557	ES	ES	ES
E73	0.4937	ES	ES	ES
O73	ES	ES	0.0583	ES
B72	ES	ES	ES	0.0975
R71	0.1153	0.1393	ES	ES
R72	0.1188	0.0522	ES	ES

Tabla 17. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con $n=12$ para todas las formulaciones. Tiempo 20 minutos. ES: Estadísticamente significativo.

TIEMPO	20 MINUTOS			
	E71	E72	E73	R71
E72	0.1971	ES	ES	ES
E73	0.3447	ES	ES	ES
O71	0.5106	0.3122	ES	ES
R71	ES	ES	0.0853	ES
R72	ES	ES	ES	0.9649

Tabla 18. Evaluación estadística (ANOVA) de los porcentajes disueltos a cada uno de los dos niveles de lotes con $n=12$ para todas las formulaciones. Tiempo 45 minutos. ES: Estadísticamente significativo.

TIEMPO	45 MINUTOS						
45 MIN	E71	E72	E73	O72	B71	B72	R71
E73	0.4925	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O71	0.5679	0.1353	0.1607	ES	ES	ES	ES
O72	ES	0.1741	ES	ES	ES	ES	ES
O73	ES	ES	ES	0.1167	ES	ES	ES
R71	ES	ES	ES	ES	0.0537	0.6594	-----
R72	ES	ES	ES	ES	ES	0.6032	0.4245

Cuando el valor P es menor a 0.05, aceptamos que hay diferencias entre las medias; con relación a este valor, en la mayoría de las formulaciones se encontraron diferencias estadísticamente significativas (ES) entre las medias de liberación del fármaco en diferentes lotes a determinados tiempos, esto se puede observar en la tabla del apéndice IV debido a que en ese apartado se encuentra una tabla general para todas las formulaciones, a determinados tiempos.

Las formulaciones que no obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa son las que se muestran en las tablas 14 a 18, todas con un valor de P mayor a 0.05. El lote con clave E71 en relación a E73 mostró similitud entre sus medias a todos los tiempo de muestreo; la mayor similitud entre medias ocurrió en las formulaciones mencionadas anteriormente a los 10 minutos. Cabe mencionar que los dos son diferentes lotes pero un mismo laboratorio fabricante.

En cuanto a los productos genérico, el innovador con claves E71 y E73 en relación al genérico R71 presentaron una similitud entre sus medias a los 5, 10, 15 min y 5, 10, 15 y 20 min respectivamente. También se puede observar que hubo similitud entre medias de un mismo laboratorio fabricante como es el caso de los fabricantes O7, B7 y R7, pero solo en determinados tiempos.

El fabricante B7 no mostró similitud en sus medias con el innovador debido a que estos productos tenían disuelto más del 85% del fármaco desde los 5 minutos; en lo referente a las demás formulaciones, ninguno presentaba una disolución tan

alta en este tiempo. A los 45 minutos los lotes con claves B71 y B72 eran similar con el fabricante R71.

4.4 FACTOR DE SIMILITUD

Para determinar si los perfiles de disolución son semejantes o diferentes en la elaboración de lotes de un mismo proveedor y de diferentes proveedores, se evaluó la similitud de estos realizando el cálculo del factor de similitud (f_2) de acuerdo a los establecido en la NOM-177-SSA1-2013⁵.

La tabla 19 muestra el promedio de f_2 de cada una de las formulaciones comparando estas con los demás productos.

Tabla 19. Factor de similitud promedio e individual entre diferentes perfiles de disolución evaluando diferentes lotes del mismo laboratorio fabricante y lotes de diferentes laboratorios fabricantes de glibenclamida. Los datos que se encuentran en azul tienen un f_2 entre 50 y 100, por lo tanto son semejantes y cumplen con los criterios de la NOM-177-SSA1-2013.

	E71	E72	E73	O71	O72	O73	B71	B72	B73	R71	R72	R73
E71	-----	62.4	91.9	47.8	33.0	31.1	39.6	42.0	35.6	70.9	47.5	N/A
E72	62.4	-----	61.3	61.7	39.2	36.6	33.3	35.0	30.2	56.7	53.1	N/A
E73	91.9	61.3	-----	47.7	32.7	30.7	40.1	42.3	36.0	76.7	48.5	N/A
O71	47.8	61.7	47.7	-----	46.3	41.8	28.7	29.9	26.2	46.7	57.2	N/A
O72	33.0	39.2	32.7	46.3	-----	71.8	21.1	22.1	19.3	31.8	37.7	N/A
O73	31.1	36.6	30.7	41.8	71.8	-----	20.0	21.1	18.3	29.6	34.1	N/A
B71	39.6	33.3	40.1	28.7	21.1	20.0	-----	75.9	72.7	40.7	30.7	N/A
B72	42.0	35.0	42.3	29.9	22.1	21.1	75.9	-----	62.0	42.3	31.3	N/A
B73	35.6	30.20	36.0	26.2	19.3	18.3	72.7	62.0	-----	36.6	28.2	N/A
R71	70.9	56.7	76.7	46.7	31.8	29.6	40.7	42.3	36.6	-----	51.0	N/A
R72	47.5	53.1	48.5	57.2	37.7	34.2	30.7	31.3	28.2	51.0	-----	N/A
R73	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	-----
Promedio	50.2	46.9	50.8	43.4	35.5	33.5	40.3	40.4	36.5	48.3	41.9	-----

La NOM-177-SSA1-2013⁵ indica, que para realizar el cálculo del factor de similitud, el %CV del primer tiempo de muestreo debe ser menor al 20% y menor que el 10% para los tiempos subsecuentes; al cumplir con los criterios para todos los laboratorios fabricantes sin tomar en cuenta el genérico R73, se puede comparar el perfil de disolución con diferentes lotes usando el factor de similitud.

En la tabla 19 podemos observar que el O73 tiene el menor promedio estando muy por debajo de 50, esto indica que existe una gran diferencia entre los perfiles de disolución de esta formulación contra los otros productos. La máxima similitud predominó en la formulación E73 Y E71 con un promedio de f_2 de 50.8 y 50.2 respectivamente, cabe señalar que los dos productos son lotes del innovador. Individualmente, los lotes con mayor similitud se encuentran en la formulación E71 con respecto a E73, esto también se puede observar en las tablas 14 a 18 de la evaluación estadística ya que presentaron una similitud en sus medias a todos los tiempos de muestreo como se mencionó anteriormente. El producto que presenta menor similitud prevalece en la formulación O73 contra B73. Entre lotes de un mismo laboratorio fabricante, casi todas las formulaciones son similares, a excepción de la formulación O71 contra O72 y O71 contra O73 que tienen un factor de similitud menor a 50. Algo importante que se puede observar en la tabla 19 es, que el único producto que tiene un factor de similitud entre 50-100 para las tres formulaciones del innovador (E71, E72 y E73) es el genérico R71; pero lo interesante surge al observar que la formulación R73 no cumple por lo menos con el perfil de disolución, el cual se realiza la prueba de control de calidad (uniformidad de contenido). Se hace mención que los dos productos son del mismo fabricante. Esto puede atribuirse a que el estudio se realiza con un biolote, siendo éste un lote con el cual se realiza el estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia y perfil de disolución aprobado³, encontrando diferencias entre lotes con respecto a éste.

De acuerdo a las condiciones en las cuales se realizó este experimento podemos mencionar que una de las causas que afecta la variabilidad de los resultados se

atribuye a que posiblemente no cumplen con la NOM-059-SSA1-2013, debido a que no hay reproducibilidad entre lotes al realizar los perfiles de disolución.

4.5 UNIFORMIDAD DE DOSIS

Debido a que el genérico R7 con clave R73 no cumple con lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013⁵ en el apartado “Evaluación de perfiles de disolución” se realiza la prueba uniformidad de contenido (contiene menos de 25 mg del principio activo) con el fin de determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos en la FEUM 11^a edición²⁵.

Tabla 20. Resultados de la prueba uniformidad de contenido de 10 tabletas del genérico R73.

Solución de referencia, concentración 10 µg/mL.			
Concentración real 10.2 µg/mL			
Factor de dilución: 500 mL			
Tabletas	Área	mg	%
1	953.163	4.144	82.887
2	1090.903	4.743	94.865
3	1080.624	4.699	93.971
4	1265.594	5.503	110.056
5	1073.950	4.670	93.390
6	1167.144	5.075	101.495
7	1288.986	5.604	112.090
8	1238.996	5.387	107.743
9	1121.413	4.876	97.518
10	1160.438	5.046	100.911
Referencia	1172.955		
		Promedio	99.493
		DE	8.902
		CV	8.947
		Valor de aceptación	<u>21.364 %</u> No cumple
		LI: 15.0 es el máximo intervalo de aceptación permitido en porcentaje.	

En la tabla 20 se reporta que el valor de aceptación es mayor a 15, este valor es el máximo intervalo de aceptación permitido en porcentaje²⁵ para las primeras 10 unidades; por lo tanto no cumple con la prueba de uniformidad de contenido y se prosigue a la evaluación del segundo criterio analizando 20 unidades más. Cabe señalar que esta prueba no se realizó debido a que no se tenían las unidades suficientes para la segunda etapa en el análisis de uniformidad de contenido. Al no cumplir con el primer criterio se hace referencia a que existe variación en los contenido individuales, aunque estos resultados no son concluyentes puesto que no se realizó la evaluación del segundo criterio.

CAPÍTULO V

CONCLUSIONES

La validación con el fármaco y con el medicamento cumplen con los criterios de aceptación que dicta la NOM-177-SSA1-2013 demostrando que el método es confiable para su aplicación en estudios de perfiles de disolución de glibenclamida.

La mayoría de los lotes que se evaluaron de productos en el mercado que contienen como principio activo glibenclamida 5 mg, no resultaron similares al realizar perfiles de disolución entre lotes de un mismo laboratorio fabricante y lotes de diferentes laboratorios fabricantes. Se requiere continuar con el monitoreo para verificar la calidad de los productos.

CAPÍTULO VI

BIBLIOGRAFÍA

1. Mendoza Ruiz Adriana, García Serpa Osorio-de-Castro Claudia. Medicamentos hablando de calidad. *Asociación Brasileña Interdisciplinaria de SIDA (ABIA)*, **2009**, pp. 7, 11-13, 16, 18, 22, 27. Consultado en http://www.abiaids.org.br/_img/media/Medicamentos%20espanhol.pdf el 07 de Octubre de 2015.
2. Mitos y realidades de los medicamentos genéricos. Consultado en https://www.pfizer.es/docs/pdf/sala_prensa/seminarios/091105_Dossier_Genericos.pdf el 16 de Octubre de 2015.
3. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Consultado en http://www.hospitalaleman.org.ar/wp-content/uploads/2011/09/disposicion_anmat_556-2009.pdf el 09 de Octubre de 2015.
4. El-Sabawi Dina, et al. Pharmaceutical evaluation of glibenclamide products available in the Jordanian market. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2013**, 7(22), pp. 1464-1470.
5. NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.
6. NORMA Oficial Mexicana NOM-059-SSA1-2013, Buenas prácticas de fabricación de medicamentos.
7. Pérez Zazueta Giselle, Gibrán Quiroga, Industria Farmacéutica, *ProMéxico*, **2013**, primera edición, pp. 04, 13, 18. Consultado en http://mim.promexico.gob.mx/work/sites/mim/resources/LocalContent/368/2/130820_DS_Farmaceutica_ESP.pdf el 12 de Octubre de 2015.
8. Página oficial de la COFEPRIS. Consultado en <http://www.cofepris.gob.mx> el 16 de Octubre de 2015.
9. Secretaría de Salud, Ley General de Salud, Capítulo VI, Medicamentos.

10. P. Lorenzo, et al. "*Farmacología Básica y Clínica*", 18a. Edición, Editorial Médica Panamericana, **2008**, pp. 07.
11. Rivera Núñez Diego, Obón de Castro Concepción. Etnobotánica, *Manual de teoría y prácticas*, **2007**, pp. 55-66. Consultado en <http://ocw.um.es/ciencias/etnobotanica/Material%20de%20clase/etnobotanica-capitulo8-2007> el 12 de Octubre de 2015.
12. ¿Qué es un medicamento seguro? Consultado en http://www.cofatuc.org.ar/nov_medicamento_seguro.php el 12 de Octubre de 2015.
13. García Arieta A, et al. Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos, *IT del Sistema Nacional de Salud*, **2010**, 34(3), pp. 71-82. Consultado en http://www.msssi.gob.es/biblioPublic/publicaciones/recursos_propios/infMedic/docs/vol34n3regulacionMedGenericos.pdf el 12 de Octubre de 2015.
14. Control de calidad de medicamentos. Consultado en http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2715/2_-_Control_de_calidad_de_medicamentos.pdf?sequence=8 el 16 de Octubre de 2015.
15. Gestión de la calidad en los sistemas de medición de la calidad del aire SMCA. Consultado en <http://www2.inecc.gob.mx/publicaciones/libros/621/gestion.pdf> el 16 de Octubre de 2015.
16. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. Como desarrollar y aplicar una política farmacéutica nacional. 2da Edición. **2002**. pp. 58. Consultado en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s5410s/s5410s.pdf> el 16 de Octubre de 2015.
17. Estudios de disolución. Consultado en http://www.academia.edu/9676732/Estudios_de_disoluci3n el 25 de Octubre de 2015.
18. K. Singh Sachin, et al. Development and validation of discriminatory dissolution procedure for poorly soluble glyburide. *Asian Journal of*

- Pharmaceutics*, **2010**, pp. 205-212.
19. Klein Sandra, et al. Improving glyburide solubility and dissolution by complexation with hydroxybutenyl- β -cyclodextrin. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **2009**, 61, pp. 23–30.
 20. AÏACHE J.M, Devissaguet J.Ph, Guyot-Hermann A.M. “*Biofarmacia*”, 2da. Edición, El Manual Moderno, **1982**, pp. 3, 127-132, 134-136, 139-140, 142, 144.
 21. Sink Condition: Solely an in vitro (analytical chemistry) and not the in vivo or physiological requirement. Consultado en <http://www.drug-dissolution-testing.com/?p=1479><http://www.argos-tsp.com/es/investigacion-terminologica/argos-pharma/investigacion-terminologica/sink-conditions-como-evitar-el-anglicismo-condiciones-sink.html> el 16 de Octubre de 2015.
 22. Estudios de disolución. Consultado en http://depa.fquim.unam.mx/amyd/archivero/disolucion_2_4662.pdf el 13 de Octubre de 2015.
 23. Azarmi Shirzad, et al. Current perspectives in dissolution testing of conventional and novel dosage forms. *International Journal of Pharmaceutics*, **2007**, 328, pp. 12–21.
 24. Clasificación de los métodos de disolución. Consultado en http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/lb/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/cide01/cap1/1-5-2-a.html el 19 de Octubre de 2015.
 25. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Undécima Edición, México: Secretaría de Salud, Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, **2014**, pp. 313-314, 320-326, 1918-1919, 2397.
 26. Registro sanitario de medicamentos. Consultado en <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx> el 15 de Octubre de 2015.
 27. Aparecida Dos Santos Gianotto Elisabeth, et al. Dissolution test for glibenclamide tablets. *Quim. Nova*, **2007**, 30 (5), pp. 1218-1221.
 28. Guidance for industry: “Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”, U.S. Department of Health, Food and Drug Administration,

Center for Drug Evaluation and Research (CDER), August 1997.

29. Biofarmacia y Farmacocinética II. Consultado en <https://docs.google.com/document/d/1IBNaR6wAD0dO18HQgQM3MtCb09u6Poe3hE0gFvbYmJ4/edit#heading=h.lvkvqfgh646lf> el 09 de Octubre de 2015.
30. DE ARIAS Tomás, *Glosario de medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso*, 1era. Edición, Organización Panamericana de la Salud, **1999**, pp. 158.
31. BAGUÉ Serrano Ana Julia, Alvarez Cruz Nestor Segundo, *Tecnología Farmacéutica*, Club Universitario, pp. 328.
32. GONZALES Álvarez Isabel, et al. *Metodologías Biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos*, Universitas Miguel Hernandez, **2015**.
33. Guía de Validación de métodos analíticos editada por QFB de México. Consultado en http://www.academia.edu/4513278/Guia_de_Validacion_de_metodos_analiticos_editada_por_QFB_de_Mexico el 19 de Octubre de 2015.
34. López M. Adaris M, et al. Validación de un método analítico espectrofotométrico para cuantificar glibenclamida en tabletas de 5 mg. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas*, **2005**, 36(3), pp. 33-41.
35. K. Parameswararao, et al. Novel spectrophotometric methods for the assay of glibenclamide in pure and dosage forms, *Der Pharma Chemica*, **2012**, 4 (6), 2449-2452.
36. M.A. El Massik, et al. Development of a dissolution medium for glibenclamide. *International Journal of Pharmaceutics*, **1996**, 140, pp. 69-76.
37. Mesa de trabajo de Bogotá sobre desplazamiento interno. *"La salud: Derecho fundamental."* Editorial Códice Ltda, **2005**, pp. 07. Consultado en <http://www.disaster-info.net/desplazados/informes/mencoldes/13/boletin13.pdf> el 26 de Octubre de 2015.
38. Seiyaku Tanabe, Dosho-Machi. Procedimiento para la micronización de un fármaco ligeramente soluble. *Oficina Española de patentes y marcas*, **1994**, pp. 02. Consultado en http://www.espatentes.com/pdf/2062221_t3.pdf el 07 de Octubre de 2015.

39. Abhilash Punugoti Raja, Rao Jupally Venkateshwar. Design and validation of simple uv spectrophotometric method for the assay of glibenclamide in tablet dosage form, *International Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences (IJPBCS)*, **2013**, 2, pp 52-56.
40. DEL RIVERO Ramírez Lauro Misael, et al. Manual de laboratorio de biofarmacia. Ácido acetil salicílico, 1era. Edición, Facultad de Química, UNAM, **2009**, pp. 31-45.

APÉNDICE

APÉNDICE I.

Validación con el fármaco.

Linealidad y precisión. Se observa la concentración real de acuerdo al peso real de la solución estándar de glibenclamida, las dos curvas del analito y el factor respuesta.

Peso real de glibenclamida 10.3 mg.

Concentración (µg/mL)	Nivel %	Curva 1	Factor respuesta	Curva 2	Factor respuesta
2.060	20.000	336.313	163.259	341.062	165.564
4.120	40.000	674.538	163.723	694.808	168.643
6.180	60.000	1039.176	168.151	1034.103	167.331
8.240	80.000	1370.431	166.314	1383.175	167.861
10.300	100.000	1759.295	170.805	1726.998	167.670
12.360	120.000	2081.303	168.390	2081.825	168.432

APÉNDICE II.

Validación con el medicamento.

Se muestra la concentración nominal y el área de cada punto de la curva de los dos días de análisis por triplicado.

Producto E71.

		ÁREAS					
		DIA 1			DIA 2		
Concentración nominal. (µg/mL)	Nivel %	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
Blanco							
2	20	370.965	334.761	342.711	295.553	294.664	290.910
4	40	688.322	669.686	693.188	575.211	556.666	592.412
6	60	1038.200	1025.530	1050.973	889.998	878.097	889.839
8	80	1390.469	1389.874	1395.433	1176.909	1168.200	1182.797
10	100	1792.400	1714.801	1766.365	1493.917	1428.483	1519.996
12	120	2126.225	2102.053	2089.528	1773.426	1839.345	1800.775

Producto O71.

		ÁREAS					
		DIA 1			DIA 2		
Concentración nominal. (µg/mL)	Nivel %	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
Blanco							
2	20	346.971	345.0958	354.763	358.536	350.595	355.952
4	40	682.037	696.693	703.607	706.137	693.676	721.808
6	60	1083.103	1082.208	1064.995	1061.828	1057.978	1079.530
8	80	1423.136	1453.501	1433.232	1438.899	1416.900	1497.150
10	100	1786.856	1808.663	1801.588	1723.081	1789.390	1859.761
12	120	2140.935	2135.819	2159.601	2126.335	2180.551	2148.071

Producto B72.

		ÁREAS					
		DIA 1			DIA 2		
Concentración nominal. (µg/mL)	Nivel %	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
Blanco							
2	20	379.031	361.243	365.733	343.029	344.183	350.005
4	40	733.390	716.544	716.884	722.386	720.657	694.650
6	60	1126.344	1090.397	1098.938	1095.937	1090.338	1100.039
8	80	1498.236	1476.942	1485.560	1469.543	1479.601	1456.266
10	100	1873.373	1839.291	1882.196	1849.674	1824.983	1788.115
12	120	2255.481	2204.061	2281.810	2196.318	2200.280	2198.065

Producto R72.

		ÁREAS					
		DIA 1			DIA 2		
Concentración nominal. (µg/mL)	Nivel %	Curva 1	Curva 2	Curva 3	Curva 1	Curva 2	Curva 3
Blanco							
2	20	352.283	361.597	359.026	346.272	351.609	356.900
4	40	707.550	720.383	726.549	688.310	685.702	699.930
6	60	1075.021	1098.779	1087.195	1047.866	1051.615	1092.983
8	80	1447.380	1457.841	1459.506	1421.895	1398.659	1388.009
10	100	1770.912	1821.798	1860.151	1765.554	1830.622	1754.426
12	120	2168.595	2191.830	2216.582	2099.067	2153.770	2114.273

Se muestra la concentración experimental de cada punto de la curva de los dos días de análisis por triplicado.

Proveedor E71.

Concentración experimental. (µg/mL)					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
2.084	2.018	2.061	2.057	2.051	2.027
3.939	3.838	3.965	3.894	3.706	4.007
5.731	5.771	5.909	5.961	5.883	5.960
7.700	7.735	7.689	7.846	7.788	7.884
9.938	9.517	9.797	9.928	9.498	10.099
11.752	11.621	11.553	11.763	12.196	11.943

Proveedor O71.

Concentración experimental. (µg/mL)					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
1.962	1.952	2.005	2.025	1.980	2.011
3.766	3.903	3.942	3.993	3.923	4.082
6.048	6.043	5.947	6.007	5.985	6.107
7.935	8.104	7.991	8.142	8.017	8.472
9.954	10.075	10.036	9.751	10.126	10.525
11.920	11.891	12.023	12.341	12.341	12.157

Proveedor B72.

Concentración experimental. (µg/mL)					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
2.081	1.985	2.010	2.036	2.042	2.074
3.984	3.893	3.895	4.147	4.137	3.993
6.094	5.901	5.947	6.226	6.195	6.249
8.091	7.977	8.023	8.305	8.361	8.231
10.106	9.923	10.153	10.421	10.283	10.078
12.158	11.882	12.299	12.350	12.372	12.360

Proveedor R72.

Concentración experimental. (µg/mL)					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
1.991	2.043	2.029	1.956	1.986	2.016
3.963	4.035	4.069	3.892	3.878	3.958
6.003	6.135	6.071	5.928	5.949	6.183
8.070	8.128	8.137	8.046	7.914	7.854
9.866	10.148	10.361	9.991	10.360	9.928
12.073	12.202	12.339	11.879	12.189	11.966

Se muestra el % de recuperación de cada punto de la curva de los dos días de análisis por triplicado.

Proveedor E71.

% Recuperación					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
100.246	100.883	103.043	102.860	102.568	101.335
98.472	95.940	99.133	97.348	94.303	100.172
97.335	96.187	98.491	99.356	98.053	99.338
96.928	96.888	97.266	98.071	97.356	98.555
99.383	95.167	97.969	99.277	94.980	100.990
97.936	96.841	96.274	98.029	101.637	99.526

Proveedor O71.

% Recuperación					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
98.099	97.578	100.261	101.269	99.021	100.537
95.545	97.579	98.538	99.833	98.070	102.051
100.799	100.717	99.124	100.118	99.755	101.789
99.192	101.299	99.893	101.774	100.217	105.896
99.542	100.753	100.360	97.508	101.262	105.246
99.330	99.093	100.193	102.840	102.840	101.308

Proveedor B72.

% Recuperación					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
104.046	99.270	100.475	101.780	102.101	103.722
99.598	97.337	97.382	103.673	103.432	99.813
101.570	98.353	99.117	103.765	103.245	104.145
101.142	99.713	100.291	103.815	104.514	102.891
101.060	99.229	101.533	104.208	102.833	100.782
101.317	99.015	102.495	102.917	103.100	102.998

Proveedor R72.

% Recuperación					
DIA 1			DIA 2		
curva 1	curva 2	curva 3	curva 1	curva 2	curva 3
99.573	102.158	101.444	97.797	99.308	100.806
99.085	100.866	100.019	97.310	96.941	98.955
100.052	102.250	100.019	98.801	99.155	103.058
100.874	101.600	100.019	100.570	98.926	98.172
98.657	101.482	100.019	99.913	103.597	99.283
100.609	101.684	100.019	98.996	101.577	99.713

APÉNDICE III.

Perfiles de disolución.

Área de las 12 unidades generadas de cada tableta a cada tiempo de muestreo.

Producto E71.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	1098.095	1434.957	1505.8	1556.203	1972.672
Tableta 2	1377.031	1770.997	1847.936	1913.056	1952.848
Tableta 3	1383.183	1752.829	1838.247	1872.043	1934.43
Tableta 4	1421.017	1736.901	1850.006	1881.133	1978.401
Tableta 5	1300.606	1738.315	1856.718	1894.657	1924.576
Tableta 6	1522.973	1874.813	1983.069	2029.373	2046.892
Tableta 7	1350.246	1740.121	1850.144	1866.168	1941.657
Tableta 8	1327.953	1679.583	1801.632	1855.361	1930.884
Tableta 9	1442.273	1736.971	1841.441	1884.038	1964.487
Tableta 10	1336.102	1717.38	1829.258	1846.987	1915.355
Tableta 11	1339.32	1719.33	1867.064	1873.668	1924.298
Tableta 12	1279.347	1614.042	1685.454	1725.248	1802.379

Producto E72.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	1072.531	1471.614	1615.126	1684.893	1820.968
Tableta 2	1094.012	1479.373	1639.557	1733.847	1822.991
Tableta 3	1146.694	1509.104	1628.866	1678.678	1888.603
Tableta 4	1062.073	1491.304	1668.282	1744.809	1775.472
Tableta 5	1052.095	1480.279	1636.045	1726.981	1817.987
Tableta 6	929.71	1301.727	1665.724	1688.203	1869.802
Tableta 7	1244.746	1591.096	1695.606	1782.603	1784.785
Tableta 8	1123.573	1519.374	1665.018	1698.007	1773.916
Tableta 9	1230.156	1552.386	1656.693	1688.058	1828.618
Tableta 10	1117.523	1596.146	1692.621	1777.33	1816.516
Tableta 11	1201.044	1561.429	1699.555	1754.36	1801.207
Tableta 12	1212.736	1578.206	1766.886	1784.671	1833.162

Producto E73.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	1344.368	1694.147	1828.516	1833.748	1910.319
Tableta 2	1379.462	1641.288	1750.526	1760.615	1884.512
Tableta 3	1294.484	1699.67	1802.75	1868.442	1956.744
Tableta 4	1309.334	1638.508	1786.687	1843.953	1923.739
Tableta 5	1327.175	1651.633	1770.343	1835.202	1874.845
Tableta 6	1388.729	1701.118	1828.527	1887.055	1942.241
Tableta 7	1183.361	1648.485	1787.285	1789.728	1910.472
Tableta 8	1379.462	1734.219	1865.062	1900.505	1958.28
Tableta 9	1294.484	1664.915	1787.308	1855.066	1865.425
Tableta 10	1309.334	1707.455	1862.618	1911.315	1961.208
Tableta 11	1173.552	1620.253	1729.222	1819.572	1894.318
Tableta 12	1341.023	1705.566	1819.147	1856.888	1894.087

Producto O71.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	919.589	1269.698	1497.239	1614.245	1653.346
Tableta 2	977.227	1306.141	1546.136	1622.284	1687.971
Tableta 3	815.115	1310.079	1482.734	1670.737	1697.081
Tableta 4	836.447	1422.758	1611.506	1699.486	1727.294
Tableta 5	829.041	1293.664	1484.101	1617.455	1700.991
Tableta 6	828.653	1293.983	1509.35	1589.74	1685.286
Tableta 7	804.183	1193.409	1359.073	1438.901	1541.097
Tableta 8	751.728	1136.549	1344.387	1438.211	1616.513
Tableta 9	788.436	1234.523	1410.033	1519.677	1619.869
Tableta 10	746.29	1140.273	1319.232	1423.851	1542.822
Tableta 11	769.763	1251.855	1444.646	1585.684	1635.87
Tableta 12	801.259	1143.934	1347.781	1461.208	1603.316

Producto O72.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	634.684	964.283	1226.488	1284.641	1433.953
Tableta 2	562.464	990.782	1152.187	1302.317	1469.856
Tableta 3	701.042	1031.571	1185.508	1319.775	1501.642
Tableta 4	507.032	910.945	1081.23	1307.222	1469.728
Tableta 5	500.955	794.669	1038.819	1155.107	1411.437
Tableta 6	446.246	790.001	1015.822	1175.41	1407.825
Tableta 7	444.137	726.282	964.13	1076.44	1317.121
Tableta 8	432.636	787.066	1018.246	1131.937	1374.6
Tableta 9	568.938	949.844	1136.657	1197.881	1389.152
Tableta 10	563.28	922.998	1095.292	1226.159	1391.859
Tableta 11	451.241	770.622	992.819	1119.704	1335.494
Tableta 12	521.795	871.357	1060.501	1208.854	1420.064

Producto O73.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	758.051	1115.384	1346.049	1504.874	1775.611
Tableta 2	692.985	1063.99	1301.079	1439.806	1708.538
Tableta 3	758.248	1119.943	1287.888	1428.491	1659.584
Tableta 4	704.189	1073.778	1261.335	1400.067	1646.522
Tableta 5	700.236	1090.307	1319.705	1458.022	1728.917
Tableta 6	716.62	1078.471	1301.723	1433.918	1703.728
Tableta 7	696.178	1099.266	1326.475	1467.608	1732.386
Tableta 8	655.805	1048.919	1253.859	1449.353	1778.693
Tableta 9	640.987	983.805	1228.537	1361.943	1742.108
Tableta 10	707.508	1045.028	1282.708	1417.622	1707.65
Tableta 11	690.602	1016.373	1303.849	1438.014	1703.83
Tableta 12	700.501	1033.024	1327.517	1472.33	1826.025

Producto B71.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	1707.812	1904.346	1916.476	1949.095	1953.384
Tableta 2	1771.726	1983.165	1995.527	1995.802	1996.43
Tableta 3	1743.481	1963.786	1985.088	1992.859	2009.207
Tableta 4	1800.342	1953.808	1996.381	1996.905	1991.38
Tableta 5	1789.632	1943.335	1969.826	1977.609	1983.724
Tableta 6	1756.065	1902.941	1964.854	1977.08	1977.572
Tableta 7	1790.337	1935.663	1948.466	1979.022	1994.452
Tableta 8	1724.954	1951.361	2006.612	2015.196	2032.014
Tableta 9	1723.282	1932.157	1971.25	1992.825	1995.4
Tableta 10	1772.071	1966.578	1990.02	1992.825	1995.4
Tableta 11	1764.413	1932.887	1943.172	1952.928	1957.534
Tableta 12	1804.077	1998.769	2004.45	2020.04	2023.797

Producto B72.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	1853.821	1969.189	1993.965	2013.659	2031.381
Tableta 2	1786.943	1941.281	1946.843	1947.749	1975.618
Tableta 3	1797.381	1812.933	1997.803	2015.688	2061.584
Tableta 4	1855.881	1984.043	1989.887	2003.301	2003.714
Tableta 5	1780.992	1922.628	1928.545	1957.882	1979.771
Tableta 6	1814.6	1887.579	1913.53	1914.092	1927.107
Tableta 7	1859.536	1918.398	1921.219	1941.192	1952.902
Tableta 8	1856.495	1947.182	1954.893	1956.091	1960.071
Tableta 9	1838.528	1977.536	1997.319	2003.934	2007.774
Tableta 10	1797.57	1976.746	1967.95	1974.527	2006.285
Tableta 11	1754.334	1916.488	1937.289	1941.653	1952.354
Tableta 12	1580.528	1649.061	1712.98	1775.636	1832.074

Producto B73.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	1898.805	1981.018	2019.947	2022.222	2027.072
Tableta 2	1768.767	1990.879	1995.854	1996.087	1997.601
Tableta 3	1746.171	1915.66	1973.63	2002.416	2014.025
Tableta 4	1845.906	1955.612	1968.932	1981.571	1991.183
Tableta 5	1871.112	2009.008	2021.484	2026.367	2026.936
Tableta 6	1824.231	1975.313	1979.712	1987.674	1994.835
Tableta 7	1668.276	1873.057	1892.692	1897.128	1906.79
Tableta 8	1807.442	1930.648	1945.534	1966.016	1972.612
Tableta 9	1758.381	1922.353	1923.294	1972.172	1978.023
Tableta 10	1817.409	1941.453	1941.699	1943.994	1945.622
Tableta 11	1817.805	1917.592	1926.7	1926.679	1932.927
Tableta 12	1758.926	1806.886	1880.889	1908.415	1913.273

Producto R71.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	1385.733	1731.944	1873.248	1918.124	2039.921
Tableta 2	1288.445	1713.8	1823.258	1876.404	1978.223
Tableta 3	1209.605	1663.172	1806.13	1859.765	1965.105
Tableta 4	1176.161	1634.921	1777.667	1846.026	1909.001
Tableta 5	1225.146	1753.675	1903.884	1973.21	2032.429
Tableta 6	1239.943	1701.254	1807.476	1854.2	1917.947
Tableta 7	1365.137	1749.133	1860.319	1903.937	1996.315
Tableta 8	1255.918	1708.389	1838.44	1903.612	1961.9
Tableta 9	1063.012	1688.772	1821.551	1865.75	1967.021
Tableta 10	1221.833	1693.149	1838.856	1888.803	1945.708
Tableta 11	1158.504	1447.243	1549.628	1593.82	1639.168
Tableta 12	1306.563	1729.632	1849.098	1915.969	1971.923

Producto R72.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	834.306	1594.041	1758.347	1844.214	1939.589
Tableta 2	865.795	1551.036	1783.136	1839.119	1939.266
Tableta 3	749.503	1528.806	1762.017	1815.797	1898.45
Tableta 4	842.663	1636.806	1755.856	1780.036	1894.094
Tableta 5	689.745	1581.829	1750.507	1793.557	1932.206
Tableta 6	854.89	1546.426	1758.046	1868.358	1950.15
Tableta 7	710.006	1285.864	1429.538	1531.503	1587.447
Tableta 8	691.257	1261.259	1478.627	1521.932	1607.151
Tableta 9	822.745	1298.922	1484.719	1535.529	1605.427
Tableta 10	756.042	1291.665	1450.175	1507.123	1572.557
Tableta 11	666.328	1158.69	1452.2	1490.235	1616.068
Tableta 12	702.176	1300.643	1501.345	1563.277	1690.654

Producto R73.

Área \ Tiempo	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	59.04	151.821	245.363	392.932	1365.817
Tableta 2	59.208	122.628	239.164	364.71	931.229
Tableta 3	83.312	189.798	349.264	533.383	1463.518
Tableta 4	144.28	316.509	716.876	1236.502	1904.947
Tableta 5	88.377	167.76	318.52	438.7	1232.786
Tableta 6	90.672	198.796	349.687	753.65	1755.792
Tableta 7	67.421	159.467	262.052	392.883	756.093
Tableta 8	118.273	217.58	344.371	470.113	1528.605
Tableta 9	55.287	150.461	234.112	324.829	661.372
Tableta 10	55.822	144.656	209.074	290.852	665.415
Tableta 11	64.893	135.842	221.363	505.425	1582.693
Tableta 12	72.128	137.999	214.859	311.999	675.204

Porcentaje disuelto de las 12 unidades de glibenclamida a cada tiempos de muestreo. Los datos que se observan en azul tienen una variación pero están dentro del margen de error (precisión, reproducibilidad) de $\pm 2.723\%$ para Brucen.

Producto E71.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	57.574	74.891	78.495	81.033	101.787
Tableta 2	72.059	92.311	96.226	99.505	101.488
Tableta 3	72.379	91.381	95.727	97.429	100.537
Tableta 4	74.343	90.582	96.336	97.904	102.751
Tableta 5	68.09	90.591	96.616	98.526	100.017
Tableta 6	79.638	97.725	103.233	105.564	106.437
Tableta 7	70.668	90.71	96.308	97.115	100.877
Tableta 8	69.51	87.586	93.796	96.502	100.265
Tableta 9	75.447	90.596	95.912	98.057	102.066
Tableta 10	69.934	89.534	95.226	96.119	99.526
Tableta 11	70.101	89.635	97.152	97.485	100.008
Tableta 12	66.986	84.192	87.825	89.829	93.673

Producto E72.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	59.085	80.592	88.247	91.93	99.039
Tableta 2	60.255	81.022	89.566	94.544	99.201
Tableta 3	63.123	82.653	89.041	91.671	102.638
Tableta 4	58.516	81.647	91.087	95.127	96.729
Tableta 5	57.973	81.048	89.356	94.157	98.911
Tableta 6	51.31	71.358	90.774	91.961	101.448
Tableta 7	67.608	86.163	91.704	96.27	96.383
Tableta 8	61.05	82.254	89.977	91.708	95.65
Tableta 9	66.818	84.081	89.975	91.998	99.359
Tableta 10	60.723	86.364	91.479	95.925	97.96
Tableta 11	65.243	84.549	91.874	94.75	97.183
Tableta 12	65.875	85.454	95.459	96.393	98.911

Producto E73.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	71.829	90.157	97.126	97.395	101.284
Tableta 2	73.687	87.406	93.072	93.59	99.883
Tableta 3	69.189	90.42	95.766	99.138	103.623
Tableta 4	69.975	87.223	94.908	97.848	101.9
Tableta 5	70.919	87.92	94.077	97.406	99.42
Tableta 6	74.178	90.546	97.154	100.158	102.961
Tableta 7	63.307	87.679	94.877	95.003	101.136
Tableta 8	73.687	92.276	99.062	100.881	103.815
Tableta 9	69.189	88.599	94.947	98.424	98.951
Tableta 10	69.975	90.836	98.883	101.383	103.917
Tableta 11	62.788	86.194	91.846	96.483	100.28
Tableta 12	71.652	90.754	96.644	98.582	100.471

Producto O71.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	53.447	74.002	87.225	93.954	96.18
Tableta 2	56.866	76.176	90.123	94.502	98.241
Tableta 3	47.251	76.311	86.344	97.156	98.656
Tableta 4	48.516	82.939	93.907	98.967	100.55
Tableta 5	48.077	75.355	86.422	94.091	98.846
Tableta 6	48.054	75.374	87.889	92.512	97.95
Tableta 7	52.128	76.9	87.336	92.313	98.618
Tableta 8	48.756	73.247	86.34	92.19	103.19
Tableta 9	51.116	79.507	90.563	97.399	103.58
Tableta 10	48.406	73.481	84.754	91.277	98.617
Tableta 11	49.915	80.598	92.743	101.536	104.632
Tableta 12	51.94	73.75	86.591	93.663	102.43

Producto O72.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	45.022	67.655	85.475	89.387	99.326
Tableta 2	40.013	69.423	80.393	90.492	101.644
Tableta 3	49.625	72.321	82.784	91.815	103.921
Tableta 4	36.168	63.903	75.476	90.677	101.494
Tableta 5	35.746	55.914	72.508	80.33	97.392
Tableta 6	31.951	55.555	70.903	81.638	97.108
Tableta 7	30.632	49.855	65.894	73.39	89.286
Tableta 8	29.84	53.988	69.578	77.166	93.192
Tableta 9	39.221	65.173	77.771	81.857	94.49
Tableta 10	38.832	63.34	74.959	83.693	94.637
Tableta 11	31.121	52.881	67.865	76.333	90.585
Tableta 12	35.977	59.793	72.548	82.449	96.399

Producto O73.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	41.721	60.96	73.252	81.629	95.759
Tableta 2	38.182	58.157	70.792	78.108	92.134
Tableta 3	41.732	61.205	70.155	77.571	89.632
Tableta 4	38.791	58.69	68.685	76.002	88.865
Tableta 5	38.576	59.578	71.803	79.098	93.236
Tableta 6	39.467	58.95	70.847	77.819	91.901
Tableta 7	38.5	60.894	73.388	81.069	95.328
Tableta 8	36.235	58.074	69.344	79.983	97.719
Tableta 9	35.403	54.448	67.906	75.166	95.64
Tableta 10	39.136	57.887	70.957	78.299	93.919
Tableta 11	38.187	56.286	72.094	79.395	93.711
Tableta 12	38.743	57.216	73.41	81.291	100.339

Producto B71.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	93.074	103.6	104.243	105.954	106.177
Tableta 2	96.532	107.856	108.512	108.526	108.559
Tableta 3	95.004	106.803	107.932	108.34	109.189
Tableta 4	98.08	106.3	108.556	108.584	108.297
Tableta 5	97.501	105.733	107.137	107.545	107.863
Tableta 6	95.685	103.551	106.833	107.475	107.5
Tableta 7	97.539	105.322	106.001	107.604	108.405
Tableta 8	94.001	106.127	109.056	109.507	110.38
Tableta 9	93.911	105.098	107.17	108.302	108.436
Tableta 10	96.551	106.968	108.211	108.358	108.492
Tableta 11	96.136	105.159	105.705	106.217	106.456
Tableta 12	98.282	108.71	109.011	109.829	110.024

Producto B72.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	99.568	105.63	106.918	107.932	108.834
Tableta 2	96.018	104.127	104.417	104.463	105.883
Tableta 3	96.572	97.389	107.004	107.924	110.262
Tableta 4	99.677	106.411	106.715	107.405	107.426
Tableta 5	95.702	103.144	103.452	104.962	106.077
Tableta 6	97.486	101.321	102.67	102.699	103.362
Tableta 7	99.871	102.964	103.111	104.139	104.735
Tableta 8	99.71	104.475	104.876	104.937	105.14
Tableta 9	98.756	106.06	107.089	107.429	107.625
Tableta 10	96.582	105.996	105.539	105.877	107.495
Tableta 11	94.287	102.807	103.889	104.114	104.659
Tableta 12	85.062	88.663	91.987	95.212	98.087

Producto B73.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	106.86	111.43	113.573	113.696	113.958
Tableta 2	99.557	111.905	112.179	112.191	112.273
Tableta 3	98.288	107.71	110.9	112.468	113.093
Tableta 4	103.889	109.988	110.721	111.409	111.927
Tableta 5	105.305	112.971	113.657	113.923	113.954
Tableta 6	102.672	111.071	111.313	111.747	112.133
Tableta 7	93.913	105.298	106.378	106.62	107.14
Tableta 8	101.729	108.578	109.397	110.513	110.868
Tableta 9	98.974	108.089	108.141	110.803	111.118
Tableta 10	102.289	109.185	109.198	109.323	109.411
Tableta 11	102.311	107.858	108.36	108.358	108.695
Tableta 12	99.004	101.67	105.743	107.242	107.503

Producto R71.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	73.262	91.417	98.751	101.056	107.247
Tableta 2	68.109	90.413	96.094	98.824	104
Tableta 3	63.932	87.716	95.136	97.891	103.246
Tableta 4	62.161	86.217	93.626	97.137	100.338
Tableta 5	64.756	92.47	100.266	103.827	106.838
Tableta 6	65.539	89.729	95.242	97.643	100.883
Tableta 7	76.402	97.487	103.53	105.877	110.794
Tableta 8	70.343	95.189	102.257	105.763	108.866
Tableta 9	59.642	94.004	101.22	103.598	108.988
Tableta 10	68.452	94.333	102.252	104.939	107.968
Tableta 11	64.939	80.794	86.359	88.736	91.15
Tableta 12	73.152	96.384	102.877	106.474	109.452

Producto R72.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	46.43	87.323	96.076	100.604	105.58
Tableta 2	48.142	85.025	97.391	100.343	105.568
Tableta 3	41.819	83.765	96.19	99.025	103.338
Tableta 4	46.884	89.629	95.972	97.247	103.198
Tableta 5	38.569	86.586	95.573	97.843	105.077
Tableta 6	47.549	84.771	96.046	101.862	106.13
Tableta 7	48.386	86.649	96.098	102.734	106.338
Tableta 8	47.127	85.001	99.297	102.115	107.604
Tableta 9	55.953	87.593	99.812	103.119	107.621
Tableta 10	51.476	87.065	97.49	101.197	105.411
Tableta 11	45.454	78.169	97.472	99.948	108.053
Tableta 12	47.86	87.625	100.825	104.856	113.06

Producto R73.

Tiempo (%)	5 min	10 min	15 min	20 min	45 min
Tableta 1	3.388	8.282	13.167	20.793	70.544
Tableta 2	3.397	6.742	12.827	19.315	48.286
Tableta 3	4.681	10.299	18.625	28.14	75.706
Tableta 4	7.93	17.016	37.921	64.774	98.957
Tableta 5	4.951	9.139	17.011	23.221	63.83
Tableta 6	5.074	10.777	18.656	39.532	90.78
Tableta 7	4.078	8.857	14.128	20.781	39.06
Tableta 8	6.745	11.9	18.416	24.81	78.08
Tableta 9	3.442	8.383	12.681	17.294	34.231
Tableta 10	3.47	8.081	11.392	15.55	34.401
Tableta 11	3.945	7.629	12.023	26.469	80.684
Tableta 12	4.325	7.744	11.694	16.634	34.913

APÉNDICE IV.

Evaluación estadística. ANOVA.

Las tablas reportan en general lotes estadísticamente significativos y no estadísticamente significativos a cada uno de los dos niveles en cada tiempo de muestreo. Los resultados resaltados son lotes no estadísticamente significativos.

ES= Estadísticamente significativo.

5 minutos.

5 min	E71	E72	E73	O71	O72	O73	B71	B72	B73	R71	R72	R73
E71	-----	ES	0.781	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.17	ES	ES
E72	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
E73	0.781	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.273	ES	ES
O71	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O72	ES	ES	ES	ES	-----	0.355	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O73	ES	ES	ES	ES	0.355	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES
B71	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	0.653	ES	ES	ES	ES
B72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.653	-----	ES	ES	ES	ES
B73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES
R71	0.17	ES	0.273	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES
R72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES
R73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----

10 minutos.

10 min	E71	E72	E73	O71	O72	O73	B71	B72	B73	R71	R72	R73
E71	-----	ES	0.989	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.304	0.071	ES
E72	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
E73	0.989	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.155	ES	ES
O71	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O72	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O73	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES
B71	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES
B72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES
B73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES
R71	0.304	ES	0.155	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES
R72	0.071	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES
R73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----

15 minutos.

15 min	E71	E72	E73	O71	O72	O73	B71	B72	B73	R71	R72	R73
E71	-----	0.056	0.494	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.115	0.119	ES
E72	0.056	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
E73	0.494	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.139	0.052	ES
O71	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O72	ES	ES	ES	ES	-----	0.058	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O73	ES	ES	ES	ES	0.058	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES
B71	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	0.098	ES	ES	ES	ES
B72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.098	-----	ES	ES	ES	ES
B73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES
R71	0.115	ES	0.134	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES
R72	0.119	ES	0.052	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES
R73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----

20 minutos.

20 min	E71	E72	E73	O71	O72	O73	B71	B72	B73	R71	R72	R73
E71	-----	0.197	0.345	0.511	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
E72	0.197	-----	ES	0.312	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
E73	0.345	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.085	ES	ES
O71	0.511	0.312	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O72	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O73	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES
B71	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES	ES
B72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES	ES
B73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES
R71	ES	ES	0.085	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	0.965	ES
R72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.965	-----	ES
R73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----

45 minutos.

45 min	E71	E72	E73	O71	O72	O73	B71	B72	B73	R71	R72	R73
E71	-----	ES	0.493	0.568	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
E72	ES	-----	ES	0.135	0.174	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
E73	0.493	ES	-----	0.161	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O71	0.568	0.135	0.161	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O72	ES	0.174	ES	ES	-----	0.117	ES	ES	ES	ES	ES	ES
O73	ES	ES	ES	ES	0.117	-----	ES	ES	ES	ES	ES	ES
B71	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	0.054	ES	ES
B72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	0.659	0.603	ES
B73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----	ES	ES	ES
R71	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.054	0.659	ES	-----	0.425	ES
R72	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	0.603	ES	0.425	-----	ES
R73	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	ES	-----

APÉNDICE V.

Cálculos del porcentaje disuelto.

Ejemplo del cálculo a los 10 minutos para la tableta 1 del producto E71

Ecuación de la curva patrón: $y=190.64x-10.58$

De la ecuación de la curva patrón se tiene:

$$x = \frac{y + 10.58}{190.64}$$

Al sustituir “y” que es el área a los 10 minutos de muestreo se obtiene:

$$x = \frac{1434.957+10.58}{190.64} = 7.582 \rightarrow 0.0075 \text{ mg/mL}$$

Tomando en cuenta que cada tableta se disolvió en 500 mL de medio de disolución (donde cada muestra tomada disminuyó en 5 mL el volumen de medio). A los 10 minutos disminuyó 10 mL del volumen del medio por lo tanto a los 490 mL se tiene:

$$0.0058 \text{ mg/ml (490 ml)} = \mathbf{3.715 \text{ mg de glibenclamida en el vaso}}$$

Considerando la cantidad en la alícuota tomada al muestrear:

$$0.0058 \text{ mg/ml (5ml)} = \mathbf{0.038 \text{ mg de glibenclamida en la alicuotas.}}$$

Por lo tanto la cantidad total sería la cantidad del vaso más la cantidad de la alícuota de los tiempos anteriores:

$$3.715 \text{ mg del vaso} + 0.038 \text{ mg de la alícuota a los 5 minutos} = \mathbf{3.745 \text{ mg de glibenclamida a los 10 minutos.}}$$

Para el cálculo del % disuelto, de acuerdo a lo especificado en el marbete:

$$\frac{3.745 \text{ mg}}{5 \text{ mg}} (100) = \mathbf{74.891\%}$$

Al tener el cálculo del porcentaje disuelto de cada una de las muestras, se graficó el %Di respecto al tiempo para cada tableta, realizando así el análisis de los perfiles de disolución, de modo que fuera posible estudiar el comportamiento que seguía la disolución de glibenclamida en el medio a las condiciones estudiadas para este producto.