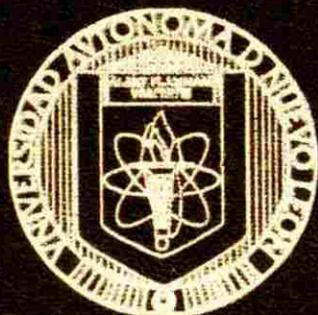


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS



COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION DE  
TABLETAS DE PATENTE Y GENERICAS DE  
TOLBUTAMIDA Y DE PRODUCTOS COMERCIALES  
DE METFORMINA

T E S I S

REALIZADA POR:

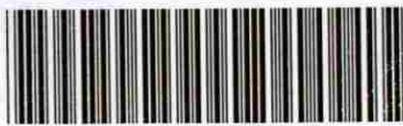
SANDRA LETICIA GRACIA VASQUEZ

COMO REQUISITO PARCIAL PARA LA OBTENCION  
DEL TITULO DE MAESTRIA EN CIENCIAS CON  
ESPECIALIDAD EN QUIMICA ANALITICA

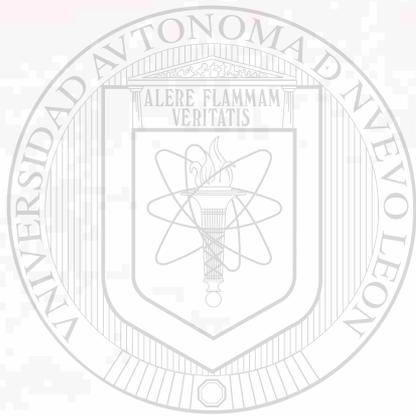
SAN NICOLAS DE LOS GARZA, N. L.  
JUNIO 2002

COLECCIÓN DE FORTALEZAS DE DISOLUCIÓN DE  
 TABLILLAS PATENTADAS Y GÉNEROS DE  
 Y DE PRODUCTOS COMERCIALES DE  
 S. L. G. V.

DE MÉRIDA



1080124352



# UANL

---

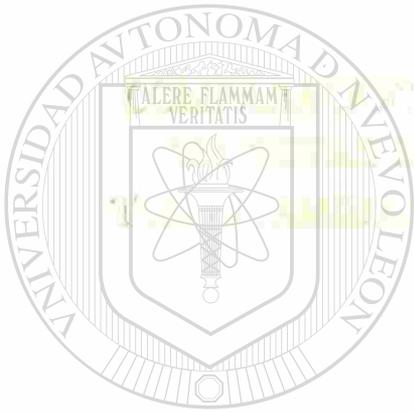
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

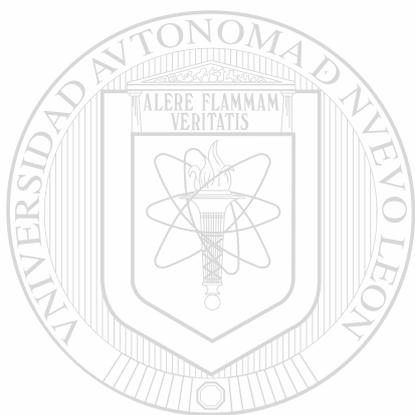
REQUISITO PARCIAL PARA LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MAESTRÍA EN CIENCIAS QUÍMICAS ESPECIALIDAD EN QUÍMICA ANALÍTICA

SAN NICOLÁS DE LOS GARZA, NL

JUNIO 2002



TM.  
R555  
v2  
G7  
2002



# UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

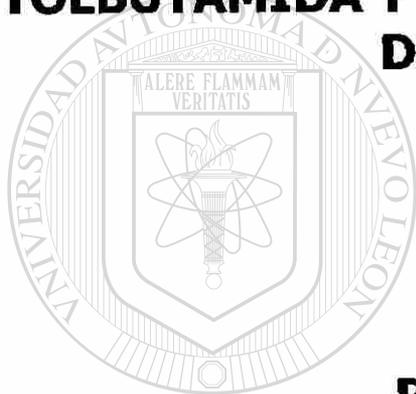
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS**



**COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN  
DE TABLETAS DE PATENTE Y GENÉRICAS DE  
TOLBUTAMIDA Y DE PRODUCTOS COMERCIALES  
DE METFORMINA**



**Tesis**

**REALIZADA POR:**

**SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ**

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

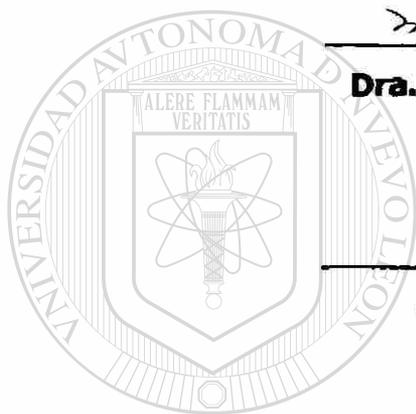
**COMO REQUISITO PARCIAL PARA LA  
OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MAESTRÍA EN  
CIENCIAS CON ESPECIALIDAD EN QUÍMICA  
ANALÍTICA**

**San Nicolás de los Garza N.L. México**

**Junio de 2002.**

# COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE PATENTE Y GENÉRICAS DE TOLBUTAMIDA Y DE PRODUCTOS COMERCIALES DE METFORMINA

## APROBACIÓN DE LA COMISIÓN DE TESIS



*M.ª Aurora Hernández Benítez*

**Dra. María Aurora Hernández Benítez**  
**Directora de la Tesis**

*B. Najera*

**Dra. Blanca Najera Martínez**  
**Co-Asesora de la Tesis**

*Perla E. de Cota*

**M.C. Perla Elizondo Martínez**  
**Evaluadora de la Tesis**

*Isabel del Carmen Sáenz Tavera*

**M.C. Isabel del Carmen Sáenz Tavera**  
**Evaluadora de la Tesis**

*Juan Manuel Barbarín Castillo*

**Dr. Juan Manuel Barbarín Castillo**  
**Sub-Director de Estudios de Posgrado**

# Dedicatoria

Esta tesis te la dedico a ti, mi querido esposo

## **Gerardo**

Por tu inmenso apoyo, estímulo amoroso y constante para realizar esta tesis.



y a nuestros adorados hijos

# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

**Edna Gabriela**

**Luis Eduardo**

**Aldo Iván**

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

®

Por su comprensión, amor y paciencia y por quienes tratamos de superarlos día a día

---

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a la Dra. María Aurora Hernández Benítez y a la Dra. Blanca Nájera Martínez, mis asesoras de tesis por su guía, comprensión y enseñanzas.

A las integrantes del Comité de Tesis: Dra. Rocío Castro Ríos, M.C. Perla Elizondo Martínez, M.C. Isabel del Carmen Sáenz Tavera por su paciencia y comprensión.

A las pasantes de la carrera de Químico Farmacéutico Biólogo Nancy Gutiérrez Alfaro, Marilú Lechuga Salinas y Marlene González Castellano por su valiosa ayuda para la realización del trabajo experimental.

A mis compañeros de la Carrera de Químico Farmacéutico Biólogo, así como al personal de la Subdirección de Investigación, de la Coordinación de la Escuela de Graduados en Ciencias, del Departamento Escolar de la División de Estudios Superiores de la Facultad de Ciencias Químicas. Gracias por su comprensión y ayuda.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
Al Q. David Solís de Química y Farmacia, por su amable colaboración en diferentes etapas de la tesis; a la Dra. Helgi Jung Cook, por su valiosa ayuda en la resolución de dudas, así como a las Industrias Farmacéuticas Roche Syntex S.A de C.V., Laboratorios Valdecasas por la generosa donación de estándares de metformina y tolbutamida respectivamente.

A la Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León, por el interés en este estudio y su valioso apoyo.

A la Dirección de la Facultad de Ciencias Químicas y al programa de becas PAICYT por su apoyo económico para la realización de este trabajo de investigación.

---

A mis amados padres, Carlos y Ma. Elena los primeros maestros de mi vida, quienes con su ejemplo de vida me han formado.

A mis suegros Severo y Emelia por su gran ayuda en todo el tiempo de desarrollo de esta tesis.

A mis hermanos Ma. Elena y Jesús, Yolanda y José Ma. , Martha y Miguel, Carlos e Irma, Carlos y Belem, David y Neryda, Víctor y Eva, Héctor y Paty, Ubiselio y Norma, Severo y Graciela por su apoyo y palabras de ánimo siempre.

A mis abuelitos y tíos, por sus oraciones constantes que me han acompañado todo este tiempo.

A mis queridos sobrinos por compartir con nuestros hijos el tiempo que dediqué a esta tesis.

A Elvira por su invaluable apoyo, espíritu de servicio y gran dedicación que ha tenido para con mi familia.

A Dios, primeramente, por el don de vida, por haber permitido nacer en el precioso seno de mi gran familia, por guiarme en el camino de la vida, por darme la bendición de conocer, compartir la vida con mi adorable esposo y tener a nuestros hermosos hijos.

---

# Tabla de Contenidos

Lista de Figuras .....	IX
Lista de Tablas .....	X
Capítulo 1    Antecedentes	
1.1    Desarrollo .....	1
1.2    Objetivos de la Investigación .....	6
Capítulo 2    Introducción .....	7
2.1    Pruebas de control de calidad .....	7
2.2    Validación de métodos analíticos .....	12
Capítulo 3    Experimental .....	21
3.1    Materiales y métodos .....	21
3.1.1    Selección de los medicamentos .....	21
3.1.2    Reactivos .....	22
3.1.3    Equipos .....	23
3.2    Pruebas de control de calidad .....	23
3.3    Procedimiento para la validación de métodos analíticos .....	30
3.3.1    Validación del método analítico para determinar metformina en tabletas .....	30
3.3.2    Validación del método analítico para determinar metformina en el medio de disolución .....	32
Capítulo 4    Resultados y discusión .....	35
4.1    Validación del método analítico para determinar metformina en tabletas .....	35
4.2    Validación del método analítico para determinar	

---

**COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN  
DE TABLETAS DE PATENTE Y GENÉRICAS DE  
TOLBUTAMIDA Y DE PRODUCTOS COMERCIALES  
DE METFORMINA**

**AUTOR:**



**SANDRA LETICIA GRACIA VÁSQUEZ**

**UANL**

---

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN**®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**Dra. María Aurora Hernández Benitez**  
**Asesora**

**Dra. Blanca Nájera Martínez**  
**Co-Asesora**

---

---

## RESUMEN

México, como otros países preocupado por la carga financiera que representan los servicios de salud, ha buscando alternativas para disminuir estos costos, una alternativa ha sido la producción de medicamentos genéricos.

Sobre la base de la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en nuestro país, tanto en el sector privado como en el sector salud, deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia.

En el presente trabajo se estudiaron los medicamentos metformina y tolbutamida utilizados para el control de la diabetes mellitus, una enfermedad, que en nuestro país, ocupa el tercer lugar de mortalidad.

Se analizaron medicamentos de patente, genéricos y elaborados para el sector salud tomando como base la NOM-177-SSA1-1998 que establece las normas y procedimientos para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable así como las Farmacopeas Mexicana, Europea, Británica y Americana.

Se tomaron como referencia el producto innovador Rastinon Hoechst para tolbutamida, y Dabex, en el caso de metformina para la comparación de los medicamentos de prueba (genéricos y elaborados para el sector salud).

Para evaluar la calidad de los productos, se realizaron pruebas farmacotécnicas como la medición de la dureza, espesor, friabilidad, uniformidad de peso, uniformidad de contenido, pruebas de identidad, cuantificación del principio activo.

Se realizaron además los perfiles de disolución de cada producto, esta prueba permite, evaluar las propiedades de las formulaciones, comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución in vitro y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento in vivo.

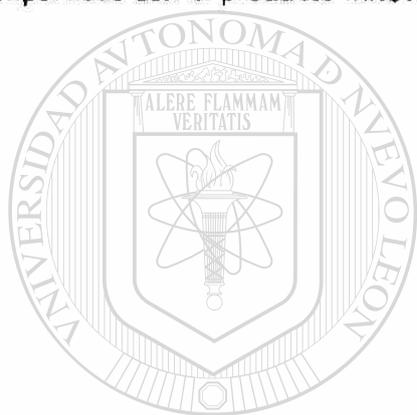
---

---

Todos los productos analizados cumplieron satisfactoriamente con las pruebas de control de calidad.

En el caso de las tabletas de metformina de la marca Glucophage mostró ser equivalente en cuanto a sus características de disolución cuando se comparé con el producto innovador. Las tabletas de metformina elaboradas para el sector salud presentaron diferencias en el perfil de disolución debido a que se observa una rápida disolución en comparación con el producto innovador.

Para tolbutamida, las tabletas de la marca Flusan (genéricas), y las elaboradas para el sector salud, mostraron ser equivalentes en cuanto al perfil de disolución, cuando fueron comparadas con el producto innovador.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

4.3	Pruebas de control de calidad para metformina . . . . .	41
4.4	Comparación de perfiles de disolución para metformina . . . . .	47
4.5	Parámetros de cinéticas de disolución . . . . .	49
4.6	Pruebas de control de calidad para tolbutamida . . . . .	50
4.7	Comparación de perfiles de disolución para tolbutamida . . . . .	57
Capítulo 5	Conclusiones . . . . .	58
Bibliografía	. . . . .	59
Apéndice A	Espectros Infrarrojo y Ultravioleta de metformina . . . . .	63
Apéndice B	Espectros Infrarrojo y Ultravioleta de tolbutamida . . . . .	69



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN<sup>®</sup>  
 DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

---

## Lista de Figuras

Figura 1	Tabletas de tolbutamida .....	21
Figura 2	Tabletas de metformina .....	22
Figura 3	Linealidad del sistema de ensayo del contenido .....	35
Figura 4	Linealidad del método de ensayo del contenido .....	35
Figura 5	Linealidad del sistema de disolución .....	38
Figura 6	Linealidad del método de disolución .....	39
Figura 7	Perfil de disolución de tabletas marca Dabex .....	44
Figura 8	Perfil de disolución de tabletas marca Glucophage .....	45
Figura 9	Perfil de disolución de tabletas del Sector Salud .....	46
Figura 10	Gráfica comparativa de perfiles de disolución de metformina .....	48
Figura 11	Perfil de disolución de tabletas marca Rastinon Hoechst .....	53
Figura 12	Perfil de disolución de tabletas del Sector Salud .....	54
Figura 13	Perfil de disolución de tabletas marca Fiusan .....	55
Figura 14	Gráfica comparativa de perfiles de disolución de tolbutamida .....	56

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

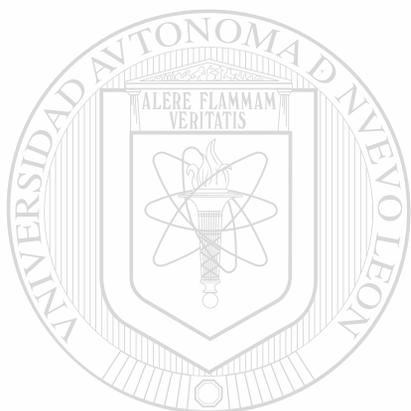
---

## Lista de Tablas

Tabla 1	Parámetros de validación de acuerdo a la USP . . . . .	13
Tabla 2	Parámetros de validación de metformina en tabletas . . . . .	37
Tabla 3	Parámetros de validación de metformina en medio de disolución . . . . .	40
Tabla 4	Espesor de tabletas de metformina (mm) . . . . .	41
Tabla 5	Dureza de tabletas de metformina (kp) . . . . .	41
Tabla 6	Friabilidad de tabletas de metformina (%) . . . . .	41
Tabla 7	Desintegración de tabletas de metformina (min) . . . . .	42
Tabla 8	Variación en peso de tabletas de metformina (mg) . . . . .	42
Tabla 9	Uniformidad de contenido de tabletas de metformina (mg/tab) . . . . .	42
Tabla 10	Ensayo del contenido de tabletas de metformina (mg/tab)). . . . .	43
Tabla 11	Por ciento disuelto de metformina vs. tiempo para Dabex . . . . .	44
Tabla 12	Por ciento disuelto de metformina vs. tiempo para Glucophage. . . . .	45
Tabla 13	Por ciento disuelto de metformina vs. tiempo para Sector Salud. . . . .	46
Tabla 14	Espesor de tabletas de tolbutamida (mm) . . . . .	50
Tabla 15	Dureza de tabletas de tolbutamida (kp) . . . . .	50
Tabla 16	Friabilidad de tabletas de tolbutamida (%) . . . . .	50
Tabla 17	Desintegración de tabletas de tolbutamida (min) . . . . .	51
Tabla 18	Variación en peso de tabletas de tolbutamida (mg) . . . . .	51
Tabla 19	Uniformidad de contenido de tabletas de tolbutamida (mg/tab) . . . . .	51
Tabla 20	Ensayo del contenido de tabletas de tolbutamida (mg/tab)). . . . .	52

---

Tabla 21	Por ciento disuelto de tolbutamida vs. tiempo para Rastinon Hoechst . . . . .	53
Tabla 22	Por ciento disuelto de tolbutamida vs. tiempo para Sector Salud. . . . .	54
Tabla 23	Por ciento disuelto de tolbutamida vs. tiempo para Fiusan . . . . .	55



UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

---

# Capítulo 1

## Antecedentes

La calidad de los productos farmacéuticos es sin duda un factor de suma importancia para asegurar el pronto restablecimiento de la salud de los individuos, su bienestar y calidad de vida. En México como en otros países, se están buscando alternativas para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades y una alternativa ha sido la producción de medicamentos genéricos.<sup>1,2</sup>

Actualmente los productos farmacéuticos de que dispone la comunidad son los originales (de patente) y los medicamentos genéricos (intercambiables o no) . Alrededor de un 55 por ciento de la población mexicana son derechohabientes del sector salud (IMSS, ISSSTE, SSA) y reciben medicamentos producidos (maquilados) específicamente para estas dependencias, sin embargo existe preocupación entre la comunidad médica y la población general acerca de la calidad de dichos medicamentos específicamente en lo que respecta a la potencia de los mismos, lo que se traduce en un aspecto terapéutico subóptimo. Esto a su vez representa un riesgo para la salud y además un desperdicio de recursos.<sup>3</sup>

Desde 1977, en nuestro país, el mercado de los medicamentos genéricos se practica de manera uniforme en todo el sector público pero su disponibilidad está limitada a derechohabientes de las instituciones de salud y seguridad social. La comercialización de los medicamentos genéricos es parte de un programa social para ofrecer a la población productos farmacéuticos de calidad y a precios más accesibles.<sup>4</sup> Por definición un medicamento genérico es un producto farmacéutico fuera de patente, que puede ser comercializado por agentes diferentes a sus descubridores bajo el nombre de su principio activo. El concepto se aplica solo al ingrediente activo, pero no a los aditivos ni al método de manufactura, mismos que podrán variar con cada fabricante.<sup>4</sup> A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico deberá poseer en teoría las mismas propiedades del innovador y al igual que los medicamentos de marca deberá cumplir con las pruebas de control de calidad.<sup>3</sup>

En base a la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en México, tanto en el sector privado como en el sector salud, cumplen con los requisitos

---

necesarios de calidad, seguridad y eficacia. Así, la sustitución de un medicamento de marca por uno genérico, no deberá implicar ningún riesgo para la salud.<sup>1</sup> Sin embargo existe preocupación por parte de la Secretaría de Salud y de la población en general en relación al uso de los medicamentos genéricos comercializados y los que ofrece el sector salud ya que hay evidencia empírica de que existen diferencias terapéuticas entre estos medicamentos y los medicamentos de marca, es decir, se considera que no cumplen con la cantidad especificada en el marbete y por lo tanto no ejercen su acción terapéutica en el tiempo requerido.

Existe mucha controversia acerca de las ventajas de prescribir medicamentos según el nombre genérico en contraposición con el patentado.<sup>1-3</sup> Los argumentos a favor del uso de los medicamentos genéricos se basan, en su mayor parte en la eliminación de la duplicación de los productos, y la posibilidad del beneficio económico para el paciente. Los argumentos en contra, regularmente incluyen preocupación acerca de la equivalencia terapéutica cuando se cambia de un producto (patentado o no) a otro, además muchos nombres no patentados son difíciles de recordar y de pronunciar.<sup>1-3</sup>

La Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable, entre otras pruebas, indica efectuar la determinación de los perfiles de disolución, que comprenden la determinación experimental de la velocidad a la que el principio activo se disuelve, bajo condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica. Se ha considerado que la caracterización de los perfiles de disolución *in vitro* es esencial para evaluar las propiedades de una formulación, para comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio y; cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, para predecir el comportamiento *in vivo*.<sup>5</sup> Una evaluación satisfactoria del perfil de disolución permite una predicción de una buena biodisponibilidad *in vivo*, es decir, el medicamento alcanzará el nivel terapéutico en el tiempo adecuado.

Considerando la preocupación de la población en cuanto a la equivalencia terapéutica de los hipoglicemiantes orales se realizará este trabajo para determinar si el medicamento

---

genérico seleccionado cumple con las pruebas de control de calidad (identidad, pureza, uniformidad de contenido, dureza, friabilidad y desintegración) y si los perfiles de disolución de medicamentos de patente y genéricos son equivalentes.

En este estudio se han elegido los medicamentos tolbutamida y metformina de los cuales se disponen preparaciones de patente, genéricos y elaborados para el sector salud utilizados para el control de la diabetes mellitus.

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome que es causado por una carencia relativa o absoluta de insulina, es caracterizado por una intolerancia sintomática a la glucosa y alteraciones en el metabolismo de lípidos, esto trae consigo el desarrollo de complicaciones que incapacitan al paciente tales como retinopatía, nefropatía y neuropatía. Además la DM se asocia con frecuencia a enfermedades como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemia, obesidad y enfermedad vascular cerebral entre otras.<sup>6,7</sup>

La DM constituye un problema de salud pública en nuestro país y ocupa una de las principales causas de atención médica, tanto de hospitalización como de consulta externa.<sup>8-10</sup> En 1980, la DM ocupaba el quinto lugar como causa de mortalidad y actualmente es la tercera causa de muerte general en México y la principal causa de ceguera y amputaciones que no son por accidentes.<sup>8</sup> Se ha reportado una prevalencia de DM del 8.2 % en la población mexicana entre 20 y 69 años de edad. El riesgo de desarrollar este síndrome aumenta conforme avanza la edad, en la población menor de 34 años es del orden del 3 %, pero en el grupo de 60 a 69 años la prevalencia es mayor (>20 %).

Una clasificación terapéutica de DM actualmente recomendada por la Asociación Americana de la Diabetes incluye dos tipos principales: tipo I (dependiente de insulina) y tipo II (no dependiente de insulina).<sup>11</sup>

---

Existen dos componentes principales para el tratamiento de la diabetes: no farmacológico (dieta y ejercicio) y farmacológico (fármacos como la insulina y los hipoglucemiantes orales).<sup>6,7</sup>

Los principales fármacos orales disponibles para el tratamiento de la hiperglucemia en diabéticos no dependientes de insulina son las sulfonilureas (por ejemplo = tolbutamida) que de manera general aumentan la producción de insulina endógena y mejoran su eficacia periférica. Además de las sulfonilureas existen otras clases de compuestos: las biguanidinas (por ejemplo = metformina) que reducen la glucosa sanguínea en ausencia de la función de las células B del páncreas; los inhibidores competitivos de alfa-glucosidasas de las células de borde en cepillo que disminuyen la absorción de carbohidratos en el intestino (acarbosea es un ejemplo) y las tiazolidinedionas (por ejemplo: troglitazona) que actúan como sensibilizadores de la insulina.<sup>11</sup>

En el presente estudio se analizaron tolbutamida y metformina que a continuación se describen.

La tolbutamida es una sulfonilurea de primera generación utilizada en el control de la diabetes no dependiente de insulina (tipo II) cuyo mecanismo de acción es estimular la liberación de insulina a partir de las células  $\beta$  del páncreas, además de reducir la depuración de la hormona por el hígado<sup>6</sup>. Se absorbe bien, pero se oxida con rapidez en el hígado. La duración de su efecto es relativamente breve (6 a 10 horas), por lo tanto es segura para administrarse a diabéticos de edad avanzada.<sup>7,12</sup> La dosis terapéutica en adultos es inicialmente de 1-2 g por día como dosis única en la mañana o en dosis divididas durante el día. Pueden administrarse la totalidad de la dosis en la mañana, sin embargo al dividir las dosis durante el día puede aumentarse la tolerancia gastrointestinal. La dosis de mantenimiento es de 0.5 a 3 g por día, aunque se ha observado que raras veces se requieren dosis mayores de 2 g por día. La dosis intravenosa es de 1 g administrado durante 2 a 3 minutos.<sup>13,14</sup>

Las reacciones adversas son poco comunes; cuando se presentan pueden incluir dolores de cabeza, mareos, constipación, diarrea, anorexia, sensación de llenado gástrico,

---

exantemas cutáneos, fotosensibilidad, y aún menos comunes se pueden presentar, reacciones de hipoglicemia, ictericia colestásica, agranulocitosis, anemia aplásica y anemia hemolítica.<sup>7,11,13</sup> La sintomatología de sobredosis por tolbutamida incluye, disminución de la glucosa sanguínea, hormigueo de labios y lengua, confusión, agitación, taquicardia, sudoración, convulsiones, y coma. El tratamiento en casos de sobredosis es la administración intravenosa de glucosa, 12.5 a 25 g y en caso de anafilaxis se recomienda usar epinefrina.<sup>13,14</sup> La tolbutamida está contraindicada en pacientes complicados con cetoacidosis y con hipersensibilidad a las sulfonilureas.<sup>13</sup>

La metformina (Glucophage) es una biguanidina que se introdujo en Europa y Canadá en 1957 y se ha usado ampliamente, sin embargo, quedó disponible en Estados Unidos hasta 1995.<sup>7</sup> La metformina es un antihiper glucemiante, no un hipoglucemiante. Este fármaco no causa liberación de insulina del páncreas ni produce hipoglucemia, incluso a grandes dosis, tampoco posee acciones importantes sobre la secreción de glucagón, cortisol, hormona del crecimiento o somatostatina.<sup>7</sup>

El mecanismo de acción de la metformina involucra un aumento en el efecto de la acción de la insulina en los tejidos periféricos así como la reducción de la producción hepática de glucosa debido a la inhibición de la gluconeogénesis. Otras acciones benéficas de la metformina incluyen una mejoría en el perfil de lípidos (incremento en las lipoproteínas de alta densidad (HDL), disminución en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y disminución de los triglicéridos), además de la disminución de la absorción de glucosa desde el intestino.<sup>6,7,13,15,16</sup> La metformina tiene una vida media de 1.5 a 3 horas, no se une a proteínas del plasma, ni se biotransforma; se excreta por vía renal como el compuesto activo.<sup>11</sup>

La dosis recomendada para adultos utilizando tabletas de 500 mg es inicialmente de 500 mg dos veces por día, administrada en la mañana y en la noche con los alimentos. Los incrementos en la dosificación deben realizarse con 500 mg cada semana, administrada en dosis divididas hasta un máximo de 2550 mg por día. Pueden considerarse dosis de hasta 2000 mg dos veces por día. Si se requiere una dosis de 2500 mg por día puede ser mejor tolerada tres veces por día con alimento. Utilizando tabletas de 850 mg la dosis

---

inicial es de 850 mg una vez al día, administrada en la mañana con los alimentos. Los incrementos en las dosis deben realizarse cada tercer semana en dosis divididas hasta un máximo de 2550 mg por día.<sup>13</sup>

Los efectos tóxicos más frecuentes de la metformina se presentan hasta en un 20 % de los pacientes, están relacionados con la dosis y tienden a desarrollarse al inicio del tratamiento, con frecuencia son transitorios, estos son principalmente gastrointestinales como, anorexia, vómito, constipación, malestar abdominal, diarrea, en menor incidencia puede haber, urticaria, fotosensibilidad, erupción. Así como anemia aplásica, agranulocitosis, supresión de médula ósea.<sup>13,17,18</sup> Este fármaco está contraindicado en pacientes con enfermedades renales, alcoholismo, enfermedad hepática, o en condiciones predisponentes a anoxia tisular debido al incremento en la acidosis láctica.<sup>11,17,18</sup>

## **Objetivos de la Investigación**

Fueron planteados varios objetivos al inicio de la investigación que permitieron cubrir tanto los aspectos analíticos como los biofarmacéuticos:

- 1) Validar el método analítico por espectrofotometría UV para evaluar el perfil de disolución de tabletas de metformina.
- 2) Validar el método analítico para la cuantificación de metformina en tabletas
- 3) Evaluar los perfiles de disolución de las tabletas de patente y genéricas para tolbutamida
- 4) Evaluar los perfiles de disolución de las tabletas de patente para metformina
- 5) Comparar los perfiles de disolución de tabletas de patente y genéricas de tolbutamida
- 6) Comparar los perfiles de disolución de tabletas de patente de metformina
- 7) Realizar pruebas de control de calidad de tabletas de tolbutamida y metformina de patente y genéricas, éstas incluyen: identidad, tiempo de desintegración, friabilidad, variación en peso, dureza, uniformidad de contenido y valoración del principio activo.

---

## Capítulo 2

### Introducción

Existen diversas pruebas de control de calidad que se realizan a las formas sólidas de dosificación como son las tabletas, dichas pruebas se describen a continuación. En este capítulo se incluye además la descripción de los parámetros de la validación de métodos analíticos.

#### **PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.**<sup>19-22</sup>

##### **Espesor**

El espesor de los comprimidos puede variar sin que haya cambios en el peso debido a diferencias en la densidad de la granulación y la presión aplicada, así como la velocidad de compresión aplicada a los comprimidos. Si el espesor se determina con un calibre ó medidas del espesor, se trabaja en milímetros ó pulgadas. Puede permitirse una variación del 5% ó mas según el tamaño del comprimido.

##### **Dureza**

La dureza de un material es su capacidad de resistir la penetración por otro, según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. Se determina en un medidor de dureza (Durómetro).

##### **Friabilidad**

Es la capacidad que tienen los comprimidos de resistir las fuerzas tangenciales con escasa pérdida de sustancias. Se mide con un aparato de Roche, este instrumento esta diseñado para evaluar su capacidad de resistir el desgaste por rozamiento durante el envase, manipulación y el transporte. La friabilidad no debe ser mayor al 1%.

##### **Pruebas de Identidad**

La identidad de un fármaco puede determinarse mediante diversas pruebas que comprenden reacciones de color, técnicas cromatográficas y la obtención de espectros infrarrojo tanto de la substancia de prueba como de la referencia entre otras. En este

---

último caso se deben compara los espectros infrarrojo del estándar y de la prueba y concluir de acuerdo a la forma y posición de los picos.

### **Uniformidad de dosis**

La uniformidad de dosis se puede demostrar por la variación de masa o de contenido. Los requisitos de variación de masa deben aplicarse si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el principio activo constituye el 50 por ciento o más del preparado farmacéutico.

### **Variación de peso**

El llenado volumétrico de la cavidad matriz determina el peso del comprimido. La Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) establece que los requisitos de variación de peso deben aplicarse si el producto por analizar contiene 50 mg o más de un principio activo y si el constituyente activo constituye el 50 por ciento o más de la masa total del preparado farmacéutico.

### **Uniformidad de contenido**

Se realiza con el objeto de asegurar que cada unidad posea la cantidad de fármaco determinada, con poca variación de lote à lote. Está basado en el ensayo de los contenidos individuales del ingrediente activo de un número de unidades de dosis únicas, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al porcentaje de contenido de la muestra y se debe aplicar cuando el principio activo se encuentre en menores proporciones que los establecidos para la variación de masa. Se aplica el siguiente criterio: si el promedio de los límites especificados para el contenido de principio activo en la monografía individual es menor o igual al 100.0% se aplica lo siguiente: Los requisitos para la uniformidad de dosis se cumplen si la cantidad de ingrediente activo en cada una de las 10 unidades de dosis está dentro del rango del 85 % al 115% de la cantidad especificada en el marbete y la desviación estándar relativa (DER) es menor o igual a 6% ( $CV < 6$ ). Si una unidad está fuera del rango del 85 al 115% de la cantidad etiquetada y ninguna unidad está fuera del rango del 75 al 125% de la cantidad teórica indicada en el marbete, o si la DER es mayor de 6% o si se presentan ambas situaciones, probar 20 unidades más. Los requisitos se cumplen, si no más de 1 unidad de las 30 está fuera del rango del 85 al 115% de la cantidad teórica del marbete y

---

ninguna unidad está fuera del rango de 75 al 125% de la cantidad teórica indicada en el marbete y la DER de las 30 unidades de dosis no es mayor de 7.8%.

### **Ensayo del contenido del fármaco**

La monografía del contenido químico indica la efectividad de la forma de dosificación ya que es esencial que ésta contenga la cantidad del fármaco activo indicada en el marbete. Esta prueba generalmente se lleva a cabo en un número grande de unidades, aproximadamente en 20 tabletas, determinando al mismo tiempo la cantidad promedio de ingredientes activos. Los límites del contenido están especificados en la monografía del preparado farmacéutico que se trate.

### **Tiempo de desintegración**

Asegura el tiempo requerido para que la tableta comprimida se rompa y de origen a los gránulos listos para disolverse. En la actualidad la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, menciona a esta prueba como una medida sólo de rompimiento físico, que no necesariamente se correlaciona con la disponibilidad del fármaco. Para que el fármaco sea absorbido debe estar necesariamente disuelto. Los tiempos de desintegración se incluyen en la monografía del comprimido individual. Para la mayoría de los comprimidos no recubiertos, el período es de 30 minutos.

### **Prueba de disolución**

La prueba de disolución es una prueba física en la cual se mide la capacidad que tiene tanto el fármaco puro, como el que está contenido en una forma farmacéutica sólida, para disolverse en un medio determinado bajo condiciones experimentales controladas. La disolución es una herramienta cualitativa que puede proporcionar una información valiosa acerca de la biodisponibilidad biológica de una droga; así como de la uniformidad de un lote a otro, por lo que es considerada hoy en día una de las pruebas de control de calidad más importantes realizadas en los preparados farmacéuticos.

Existen diversos factores que afectan la velocidad de disolución como los relacionados con las propiedades fisicoquímicas de la droga: tamaño de partículas, estado cristalino, polimorfismo, etc.; factores relacionados con la forma de dosificación sólida, es decir, la influencia de los excipientes durante el proceso de elaboración de los preparados sólidos;

---

además de considerar los efectos de la fuerza de compresión sobre la velocidad de disolución.

Existen varios métodos para determinar la velocidad de disolución, éstos han evolucionado considerablemente desde aparatos rudimentarios hasta equipos altamente sofisticados. Los equipos y técnicas de disolución se clasifican de acuerdo a la hidrodinámica asociada. Existen dos categorías generales: los métodos con cubetas y los sistemas con compartimentos abiertos con flujo abierto.

Los métodos más utilizados son los establecidos por la Farmacopea de los Estados Unidos Americanos (USP/NF) los cuales corresponden a los métodos con cubetas; existen dos métodos: los de canastillas (aparato 1) y de paletas (aparato 2).

El diseño del aparato afecta los resultados de la disolución debido a diversos factores entre los que se incluyen: la geometría y la estructura del recipiente, el tipo y la intensidad de la agitación; así como la composición y el volumen del medio de disolución. Estos factores a su vez afectan la velocidad de erosión del preparado sólido intacto sobre las partículas, la dispersión de las partículas desintegradas, la homogeneidad del líquido de disolución y finalmente la reproducibilidad del sistema de una corrida a otra.

---

Las monografías de cada producto farmacéutico describen el medio de disolución, la velocidad de agitación y el porcentaje del fármaco que deberá disolverse en un tiempo determinado, estas condiciones se especifican en base a las propiedades intrínsecas del fármaco y su comportamiento de disolución. Se aplica el siguiente criterio: a menos que la monografía del producto correspondiente indique una especificación especial, realizar la prueba de disolución con 6 muestras (S1) y ninguno de los resultados individuales deberá ser menor de  $Q+5$ . Si esto no se cumple, repetir la prueba con 6 muestras adicionales (S2) y el promedio de los doce resultados debe ser igual o mayor que  $Q$  y ninguno de los resultados individuales será menor de  $Q-15\%$ . Si esto no se cumple, probar 12 muestras más (S3) y el promedio de las 24 determinaciones debe ser igual o mayor que  $Q$ , no más de dos de las muestras tendrán resultado menor de  $Q-15\%$  y ninguna determinación será menor de  $Q-25\%$

---

Q= cantidad de ingrediente activo disuelto, indicado para cada producto en su monografía, expresado en por ciento de la cantidad indicada en el marbete; 5, 15 y 25 % son los porcentajes de la cantidad de principio activo indicada en el marbete. El criterio indicado en la farmacopea europea indica que la cantidad de ingrediente activo disuelto al tiempo de 45 minutos no deberá ser menor del 85 %.

### **Perfiles de disolución**

Comprenden la determinación múltiple de la concentración de fármaco disuelto durante el proceso de disolución. Es una curva característica que representa la concentración de fármaco disuelto contra el tiempo. Para llevar a cabo la comparación de los estudios de los perfiles de disolución existen diversas metodologías. De acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998 se realiza el cálculo del factor de similitud  $f$ , el cual relaciona los porcentajes disueltos tanto del medicamento de referencia como del de prueba. Un valor de  $f$  comprendido entre 50 y 100 indica perfiles de disolución similares. Por otra parte es posible analizar diversos parámetros de disolución desde el punto de vista cinético a partir de los datos experimentales de por ciento disuelto en función del tiempo. En general el proceso de disolución de un fármaco contenido en un medicamento, presenta una cinética de primer orden, es decir, está en función de la cantidad de principio activo sólido presente. A partir de la ecuación para describir los procesos de primer orden pueden calcularse parámetros como la constante de velocidad de disolución, tiempo medio de disolución, éste último permite una evaluación comparativa de las distintas formulaciones.<sup>24,24</sup>

### **Ensayo de identidad**

Comprende la realización de reacciones de color, espectros de absorción infrarroja para caracterizar la sustancia a analizar, entre otras pruebas.

---

## VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.<sup>25-30</sup>

Se entiende por validación analítica a un programa documentado a través del cual se establece que un método analítico posee todos los requisitos para el uso propuesto.

La validación de los procedimientos analíticos esta en función del tipo de procedimiento a realizar, los cuatro tipos más comunes son:

- Pruebas de identificación
- Pruebas cuantitativas para el contenido de impurezas
- Pruebas limite para el control de impurezas
- Pruebas cuantitativas del activo en muestras de la sustancia o del producto terminado o de los otros componentes seleccionados del producto

En el desarrollo de los procedimientos analíticos de validación para este estudio se realizarán las pruebas de identificación, así como la pruebas cuantitativas del principio activo en los medicamentos bajo estudio. Estas pruebas se describen a continuación.

Las *pruebas de identificación* son realizadas para asegurar la identidad de un analito en una muestra. Esto se logra normalmente mediante la comparación de una propiedad de la muestra (por ejemplo, espectro, comportamiento cromatográfico, reactividad química, etc.) con la de un estándar de referencia.

Los *procedimientos de ensayo* pretenden medir el analito presente en una muestra dada. En este contexto, el ensayo representa una medición cuantitativa del o de los componentes principales en la sustancia.

La USP divide los ensayos en categorías, asignando a cada una de ellas la información analítica que es necesario obtener. Estas categorías son:

**Categoría I** – Métodos analíticos para la cuantificación de los componentes principales del producto a granel o de los ingredientes activos (incluyendo los conservadores) en los productos terminados.

**Categoría II** – Métodos analíticos para la determinación de impurezas en los productos a granel o compuestos de degradación en el producto terminado.

**Categoría III** – Métodos analíticos para la determinación de las características de desempeño (por ejemplo, disolución, liberación de fármacos).

**Categoría IV** – Pruebas de identificación

Características del desempeño analítico	Categoría I	Categoría II		Categoría III	Categoría IV
		Quantitativo	Pruebas límite		
Exactitud	si	si	▲	▲	no
Precisión	si	si	no	si	no
Especificidad	si	si	si	▲	si
Límite de detección	no	no	si	▲	no
Límite de cuantificación	no	si	no	▲	no
Linealidad	si	si	no	▲	no
Intervalo	si	si	▲	▲	no

▲ Puede requerirse, dependiendo de la prueba específica.

**Tabla 1.** Parámetros de validación de acuerdo a la USP

A continuación se describen los parámetros de una validación analítica

## EXACTITUD

La exactitud de un método analítico es la cercanía de los resultados de la prueba obtenidos por dicho método al valor aceptado como verdadero. La exactitud debe establecerse a lo largo del intervalo especificado del procedimiento analítico, se evalúa utilizando un mínimo de 9 determinaciones en un mínimo de 3 niveles de concentración que cubran el intervalo especificado (por ejemplo, 3 replicados en cada una de tres concentraciones del procedimiento analítico total).

## Datos Recomendados

La exactitud debe ser reportada como porcentaje de recuperación de una cantidad conocida de analito añadida de analito a la muestra o como la diferencia entre la media y un valor aceptado como real en conjunto con los intervalos de confianza.

---

---

## **PRECISIÓN**

Expresa el grado de concordancia entre resultados individuales cuando el método se aplica repetidamente a múltiples muestras de una mezcla homogénea. La precisión de un método analítico es generalmente expresada como la desviación estándar, desviación estándar relativa o coeficiente de variación (CV) de una serie de mediciones, da idea de errores aleatorios y puede ser considerada en tres niveles: repetibilidad, precisión intermedia y reproducibilidad.

### **Repetibilidad**

Expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un corto periodo de tiempo, utilizando el mismo analista, con el mismo equipo. Es también llamada precisión intra-análisis. Debe evaluarse utilizando: un mínimo de 9 determinaciones que cubran el intervalo especificado para el procedimiento (por ejemplo, 3 replicados de cada una de 3 concentraciones) o, un mínimo de 6 determinaciones en el 100 % de la concentración de la prueba.

### **Precisión intermedia**

Expresa la variación dentro del laboratorio, en diferentes días, o con diferentes analistas o equipo dentro del mismo laboratorio. La evaluación de la precisión intermedia depende de las circunstancias bajo las cuales se usará el procedimiento. El analista debe establecer los efectos de eventos aleatorios (variaciones como días, analistas, equipo, etc.) en la precisión del procedimiento analítico.

### **Reproducibilidad**

Expresa la precisión en diferentes laboratorios. (utilizada en estudios de colaboración y se aplica generalmente a la estandarización de metodología, como la inclusión de procedimientos en farmacopeas). Se evalúa mediante un estudio interlaboratorio, una práctica común es analizar muestras tomadas de un lote homogéneo en 2 días, 2 analistas y 3 determinaciones independientes por día y por analista.

---

## Datos recomendados

Deben reportarse la desviación estándar, la desviación estándar relativa (coeficiente de variación) y el intervalo de confiabilidad para cada tipo de precisión evaluada.

## LÍMITE DE DETECCIÓN

Se define como la mínima cantidad de analito que puede ser detectada en una muestra, pero no necesariamente cuantificada como un valor exacto; así el límite de detección solamente establece que la concentración de analito está arriba ó por abajo de cierto nivel. Se expresa como la concentración del analito (por ejemplo: en tanto por ciento ó en ppm) en la muestra.

Existen diversos métodos para determinar el límite de detección dependiendo si el método es instrumental o no instrumental. Una manera de determinar el límite de detección es mediante la relación señal a ruido. Este procedimiento solo puede aplicarse a procedimientos analíticos que muestran ruido en la línea base. Se lleva a cabo comparando las señales medidas de muestras con concentraciones bajas conocidas de analito contra las de muestras blanco y estableciendo las de la concentración mínima a la cual el analito puede detectarse fácilmente. Generalmente, se considera aceptable una relación 3:1 o 2:1 para estimar el límite de detección.

Otro método está basado en la desviación estándar de la respuesta R y la pendiente

$$LD = \frac{3.3 \sigma}{S}$$

$\sigma$  = desviación estándar de la respuesta

S = pendiente de la curva de calibración

La pendiente S puede estimarse de la curva de calibración del analito. La estimación de  $\sigma$  puede efectuarse de varias formas, por ejemplo:

Basada en la desviación estándar del blanco. La medición de la respuesta analítica de fondo es llevada a cabo analizando un número adecuado de muestras blanco y calculando la desviación estándar de esas respuestas.

Basada en la curva de calibración. Debe estudiarse una curva de calibración específica usando muestras que contienen el analito en el intervalo del límite de detección. La

---

desviación estándar residual de una línea de regresión o la desviación estándar de los interceptos ( $y$ ) de líneas de regresión pueden ser usadas como la desviación estándar.

### **Datos recomendados**

Deben presentarse el límite de detección y el método usado para su determinación.

### **LIMITE DE CUANTIFICACION**

El límite de cuantificación es la menor concentración del analito en la muestra, que puede ser determinado con una precisión y exactitud aceptables, bajo las condiciones de operación establecidas, es un parámetro para análisis cuantitativos. Se expresa en tanto por ciento (%) ó en ppm. De la misma forma que el límite de detección, existen diversos medios para determinar el límite de cuantificación, dependiendo si el método es o no instrumental.

El límite de cuantificación se determina por el análisis de muestras con concentraciones conocidas de analito y estableciendo el nivel mínimo en el cual puede cuantificarse con una precisión y exactitud aceptables. Otra forma de estimarlo esta basado en la relación señal a ruido, ésta forma solo puede aplicarse a procedimientos analíticos que muestran ruido en la línea base. La determinación de la señal a ruido se lleva a cabo comparando las señales medidas de muestras con concentraciones bajas del analito contra las de muestras blanco y estableciendo la concentración mínima a la cual el analito puede cuantificarse de manera confiable. Generalmente se considera aceptable con una relación señal a ruido de 10:1.

Además puede estimarse basándose en la desviación estándar de la respuesta  $R$  y la pendiente

$$LC = \frac{10 \sigma}{S}$$

$\sigma$  = desviación estándar de la respuesta

$S$  = pendiente de la curva de calibración

La pendiente  $S$  puede estimarse de la curva de calibración del analito. La estimación de  $\sigma$  puede efectuarse de varias formas, por ejemplo:

---

Basada en la desviación estándar del blanco. La medición de la respuesta analítica de fondo es llevada a cabo analizando un número adecuado de muestras blanco y calculando la desviación estándar de esas respuestas.

Basada en la curva de calibración. Debe ser estudiada una curva de calibración específica usando muestras que contienen el analito en el rango del límite de detección. La desviación estándar residual de una línea de regresión o la desviación estándar de los interceptos y de líneas de regresión pueden ser usados como la desviación estándar.

#### **Datos recomendados**

Deben presentarse el límite de cuantificación y el método usado para la determinación del límite de cuantificación.

#### **LINEALIDAD**

La linealidad de un método es su capacidad (dentro de un intervalo dado) para obtener resultados que son directamente proporcionales a la concentración (cantidad) del analito en la muestra. Se expresa generalmente en términos de la varianza alrededor de la pendiente de la línea de regresión obtenida por análisis de muestras con concentraciones de analito en el intervalo del método.

La linealidad puede evaluarse mediante la inspección visual de una gráfica de las señales como función de la concentración o contenido del analito. Si existe una relación lineal, los resultados de la prueba pueden evaluarse mediante métodos estadísticos apropiados, por ejemplo el cálculo de la línea de regresión por el método de los mínimos cuadrados. Los datos de la línea de regresión por sí mismos pueden ser útiles para proporcionar estimados matemáticos del grado de la linealidad. Se recomienda un mínimo de cinco concentraciones para establecer la linealidad.

#### **Datos recomendados**

Deben presentarse el coeficiente de correlación, el intercepto  $-y$ , la pendiente de la línea de regresión y la suma residual de cuadrados.

---

## INTERVALO

Como rango se interpreta los límites superior e inferior del intervalo en que se puede determinar el analito con un grado aceptable de exactitud, precisión y linealidad.

El intervalo normalmente se deriva de los estudios de linealidad y depende de la aplicación que se pretenda dar al procedimiento analítico. Se expresa en los mismos resultados del análisis. Se especifican los siguientes intervalos específicos mínimos:

- Para el análisis de una sustancia o un producto terminado, normalmente del 80 al 120% de la concentración de prueba.
- Para uniformidad de contenido, cubrir un mínimo de 70 a 130 % de la concentración de prueba, a menos que se justifique un intervalo más amplio basado en la naturaleza de la forma de dosificación.
- Para pruebas de disolución:  $\pm 20\%$  sobre el rango especificado.

## ESPECIFICIDAD

Es la habilidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el analito en presencia de impurezas, productos de degradación o excipientes que puedan estar presentes en la muestra. La investigación de la especificidad debe realizarse durante la validación de las pruebas de identificación, la determinación de las impurezas y el ensayo; los procedimientos usados para demostrar especificidad dependerán del objetivo del procedimiento analítico.

- Las pruebas de identificación, deben ser capaces de discriminar entre compuestos con estructuras parecidas y que sea probable se encuentren presentes en las muestras, la discriminación de un procedimiento puede ser confirmada obteniendo resultados positivos (por comparación con materiales estándar) de muestras conteniendo el analito, con los resultados negativos de muestras que no lo contienen, éstas pruebas pueden ser aplicadas a materiales con estructuras similares o estrechamente relacionados al analito para confirmar que no se obtiene una respuesta positiva.
- Cuando las impurezas están disponibles, las pruebas de impurezas y de ensayo deben involucrar: para las pruebas de ensayo: la discriminación del analito en presencia de impurezas y/o excipientes, de manera práctica esto puede efectuarse adicionando sustancias puras (fármaco puro o medicamento) con niveles adecuados de impurezas o excipientes para demostrar que el análisis no se afecta por su presencia (por

---

comparación con el resultado obtenido con muestras no adicionadas); para la prueba de impurezas la discriminación puede hacerse adicionando droga pura o medicamento con niveles adecuados de impurezas y demostrando la separación de esas impurezas individualmente y/o de otros componentes de la matriz.

- Cuando las impurezas no están disponibles, la especificidad puede demostrarse comparando los resultados de prueba conteniendo impurezas o productos de degradación a un segundo procedimiento bien caracterizado, por ejemplo procedimientos farmacopeicos u otros procedimientos analíticos validados. Esto debe incluir muestras almacenadas bajo condiciones relevantes tales como luz, calor, humedad, hidrólisis ácido base y oxidación. Para el ensayo deben compararse los dos resultados, para las pruebas de impurezas deben compararse los perfiles de impurezas.

## **ROBUSTEZ**

La robustez de un método analítico es el grado de reproducibilidad de los resultados obtenidos del análisis de las mismas muestras bajo diversas condiciones tales como diferentes laboratorios, analistas, instrumentos, lotes de reactivos, temperaturas, días, etc.

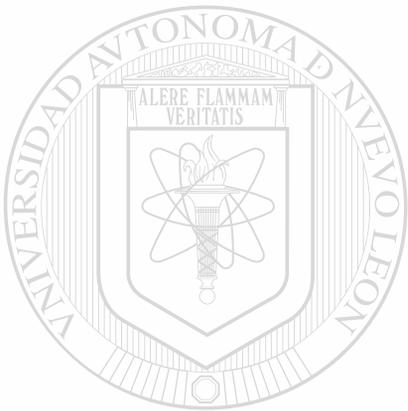
Un método analítico es robusto cuando proporciona resultados con precisión y exactitud aceptables en condiciones de trabajo ambientales y/o analíticos diferentes. Manifiesta la influencia que tienen pequeñas alteraciones en el método de análisis sobre los resultados, por ejemplo antigüedad de los reactivos, concentración, etc. Para conocer este tipo de errores se deben introducir deliberadamente variaciones razonables en el método y observar la respuesta.

Es determinada por análisis de alícuotas de lotes homogéneos en diferentes laboratorios, por diferentes analistas, en condiciones ambientales y operacionales que pueden diferir pero dentro de los parámetros especificados del ensayo. La evaluación de la robustez debe considerarse durante las fase de desarrollo y depende del tipo de procedimiento en estudio.

Otros ejemplos de variaciones son: estabilidad de soluciones analíticas, tiempo de extracción; en el caso de la cromatografía de líquidos influyen las variaciones de pH y

---

composición de la fase móvil, diferentes columnas, (diferentes lotes, y proveedores), temperaturas, velocidades de flujo, etc.



# UANL

---

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

---

## Capítulo 3 Experimental

### MATERIALES Y MÉTODOS

#### Selección de los medicamentos

Los medicamentos utilizados, 350 tabletas de tolbutamida y 350 tabletas de metformina fueron amablemente donados por la Secretaría de Salud del Estado de Nuevo León. Esta misma dependencia, a nivel Federal, asignó la marca de tabletas de tolbutamida y metformina de patente que se utilizaron como medicamentos de referencia.

Las tabletas de tolbutamida proporcionadas fueron de las marcas:

- Rastinon Hoechst de 500 mg de laboratorios Hoechst Maion Roussel lote No.BRY0015 con fecha de caducidad 24 de octubre de 2003.
- Flusan de 500 mg de laboratorios Novag Infancia S.A. de C.V. lote No. 2841 con fecha de caducidad 26 de marzo de 2003.
- Producidas para el Sector Salud por Farmacéuticos Lakeside S.A. de C.V. lote No. 1AR086 sin fecha de caducidad asignada.



**Figura 1.** Tabletadas de tolbutamida

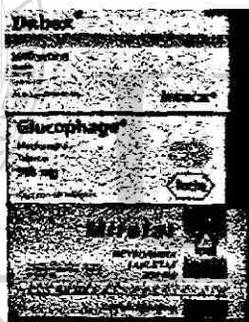
Fueron asignadas las tabletas Rastinon Hoechst de 500 mg de laboratorios Hoechst Maion Roussel como referencia de para comparar tabletas de tolbutamida de las marcas, Flusan y las producidas para el Sector Salud. (Figura 1).

---

Las tabletas de metformina proporcionadas fueron de las marcas:

- Dabex de 500 mg de laboratorios Merck-México S.A. de C.V. lote No. M11891 con fecha de caducidad 1 de febrero de 2003
- Glucophage de 500 mg de laboratorios Syntex S.A. de C.V. lote No. X10194 con fecha de caducidad 1 de marzo de 2004
- Mifelar de 850 mg producidas para el sector salud por laboratorios Arlex de México S.A. de C.V. lote No. 01265 con fecha de caducidad 15 de abril de 2003

Fueron asignadas tabletas de la marca Dabex de 500 mg de laboratorios Merck-México S.A. de C.V. como referencia para metformina mediante las cuales fueron comparadas tabletas de metformina de 500 mg de la marca Glucophage y tabletas de 850 mg producidas para el sector salud.(Figura 2).



**Figura 2.** Tabletass de metformina

### **Reactivos**

Se utilizó estándar de hidroclicuro de metformina que fue donado por laboratorios Syntex S.A. de C.V. y estándar de hidroclicuro de metformina calidad USP.

Se utilizó estándar de tolbutamida donado por laboratorios Valdecasas S.A. de C.V. y estándar de tolbutamida calidad USP.

Los reactivos utilizados fueron bromuro de potasio, etanol al 96%, fenoltaleína, hidróxido de sodio, biftalato de potasio, fosfato diácido de potasio, buffers de pH 4 y 7, grado reactivo.

---

## Equipos

- Disolutor Marca VANKEL Modelo: 10-1200 (VK 7000) No. de Serie: 1-4904-0399
- Espectrofotómetro UV-VIS Marca: Perkin Elmer Modelo: Lambda 2S  
No. de Serie: 7055
- Durómetro y medidor de espesor Marca: VanKel Modelo: 40-2200 (VK 200)  
No. de Serie: 8-987-0399
- Friabilizador Marca: VanKel Modelo: 45-1200 No. de Serie: 4-1785-399
- Desintegrador Marca: VanKel Modelo: 60-3200 No de Serie: 34-206-1098
- Balanza analítica Marca: AND A&D Weighing Modelo: HR-200 No. de Serie: 12309042
- Medidor de pH marca: Corning

## PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD.<sup>19,20,22</sup>

### PROCEDIMIENTO

#### Espesor

Se midió el espesor de 10 comprimidos de cada una de las marcas analizadas con el equipo digital medidor de espesor integrado en el durómetro Vankel.

Se calculó el valor promedio del espesor de las tabletas en mm así como la desviación estándar y el coeficiente de variación. ®

#### Dureza

Se determinó la dureza de 10 comprimidos de cada una de las marcas analizadas en el durómetro VanKel.

Se calcularon el valor promedio de la dureza de las tabletas en kilolibras, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

#### Friabilidad

Se pesó en balanza analítica una muestra de 10 tabletas de cada una de las marcas analizadas, se colocaron en el friabilizador Vankel se inició la medición bajo las siguientes condiciones: 25 RPM durante 4 minutos.

---

Transcurrido ese tiempo, se sacaron las tabletas y con una brocha se retiró el polvo de la superficie de las mismas, se pesaron nuevamente en la balanza analítica y se determinó la diferencia en peso y el porcentaje de pérdida de peso.

### **Uniformidad de peso**

Se pesaron 20 comprimidos de cada una de las marcas analizadas individualmente en balanza analítica.

Se determinó el peso promedio así como la desviación estándar y el coeficiente de variación.

### **Ensayo del contenido**

Para metformina se realizó el procedimiento analítico descrito en la monografía de la Farmacopea Europea. Para tolbutamida realizó el procedimiento analítico contenido en la Farmacopea Británica.

### **Tiempo de desintegración**

Se seleccionaron 6 tabletas para el análisis de cada una de las marcas. Se colocó una tableta en cada tubo de la canastilla del aparato de desintegración y se sumergió en un vaso de precipitados de 1000 ml conteniendo 900 ml de agua destilada a  $37 \pm 2$  °C introducido en un baño de agua.

Se registró el tiempo (en min) necesario para que las seis tabletas de desintegran, transcurrido el tiempo de desintegración se elevó la canastilla para separarla del líquido de inmersión y observar las tabletas, deberán haberse desintegrado completamente.

### **Uniformidad de contenido**

Se tomaron una muestra de 30 comprimidos de cada una de las marcas de tabletas estudiadas, se procedió a analizar 10 unidades individualmente como se indica en el procedimiento correspondiente.

Se determinó la masa del ingrediente activo en cada una de las unidades analizadas, así como la desviación estándar relativa.

---

## Pruebas específicas para tabletas conteniendo tolbutamida.<sup>19,4</sup>

### Ensayos de identidad

Se trituraron hasta polvo fino 20 tabletas, se pesó una cantidad de polvo equivalente a 500 mg de tolbutamida, se adicionaron 50 ml de cloroformo, se agitó y filtró, se evaporó el filtrado claro a sequedad en un baño de vapor y se secó el residuo durante 3 horas a 105 °C. Se elaboraron las pastillas correspondientes de bromuro de potasio, con la preparación de la muestra y con una preparación similar de la substancia de referencia de tolbutamida. Se compararon ambos espectros FT-IR.

### Uniformidad de dosis

Se aplicó el Método General de Análisis (MGA 0299) de la FEUM. Se llevó a cabo para cada una de las marcas estudiadas la determinación de uniformidad de dosis realizando tanto la medición de uniformidad de peso así como uniformidad de contenido (descritas ambas pruebas en los párrafos anteriores). La uniformidad de dosis se llevó a cabo de acuerdo al procedimiento descrito en el siguiente párrafo.

### Valoración.<sup>31</sup>

Las tabletas de tolbutamida contienen no menos del 95 % y no más del 105 % de la cantidad de  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$ , indicada en el marbete.

Se pesaron y pulverizaron 20 tabletas de cada marca de tolbutamida. A una cantidad de polvo equivalente a 0.5 g de tolbutamida, se añadieron 50 ml de etanol (96%) previamente neutralizado a la fenolftaleína, se calentó para disolver, se agregaron 25 ml de agua, y se tituló con una solución 0.1 M de hidróxido de sodio (solución valorada) usando fenolftaleína como indicador. Cada ml de solución de hidróxido de sodio es equivalente a 0.02704 g de  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$

Se realizó al determinación para cada una de las marcas estudiadas y para las cuales se reportó el contenido de tolbutamida por tableta.

**Disolución.** Se aplicó el MGA 0291. Aparato No. 2.<sup>19</sup>

Q=70 por ciento

### Preparación de la referencia

Se pesó una cantidad de la sustancia de referencia de tolbutamida equivalente a 11 mg de tolbutamida, se transfirió a un matraz volumétrico de 50 ml, se disolvió con 2.5 ml de etanol al 96 por ciento v/v, se llevó al aforo con solución reguladora de fosfatos pH 7.4 y se mezcló. Se pasó una alícuota de 5 ml de esta solución a un matraz volumétrico de 100 ml, se aforó con agua y se mezcló.

### Procedimiento.

Se colocó cada tableta en el aparato con 900 ml de solución reguladora de fosfatos de pH 7.4 como medio de disolución, se accionó a 75 r.p.m. durante 30 minutos, se filtró inmediatamente una porción del medio de disolución, se pasó una alícuota del filtrado, equivalente a 1.1 mg de tolbutamida (2 ml) a un matraz volumétrico de 100 ml, se aforó con agua y se mezcló. Se midió la absorbancia de la preparación de la referencia y de la preparación de la muestra, a la longitud de onda de máxima absorbancia de 226 nm. Se usaron celdas de 1 cm y agua como blanco de ajuste. Se sugirió calcular el porcentaje de  $C_{12}H_{18}N_2O_3S$  disuelto, por medio de la siguiente fórmula:

$$100CD(A_m/A_{ref})M$$

en donde, C es la cantidad de tolbutamida en la solución de referencia; D es el factor de dilución de la muestra;  $A_m$  y  $A_{ref}$  son las absorbancias obtenidas con la preparación de referencia; respectivamente y M es la cantidad de tolbutamida indicada en el marbete. Sin embargo se calculó el porcentaje en base a una curva de calibración.

La farmacopea indica una prueba de disolución para las tabletas de tolbutamida, que de acuerdo a Cárdenas Rodríguez, et.al. es aquella, en la que bajo determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación del medio, naturaleza del solvente, etc., mide la velocidad de disolución de los medicamentos empleando determinado aparato. Esta prueba requiere de una sola toma de muestra y los resultados de esta medición se expresan en términos del tiempo requerido para que una fracción específica de fármaco se disuelva.

---

## Pruebas específicas para tabletas conteniendo metformina.<sup>32,4</sup>

### Identificación

Se agitó una cantidad de polvo de tabletas conteniendo 20 mg de hidrocloreto de metformina con 20 ml de etanol absoluto, se filtró y se evaporó el filtrado a sequedad en baño de agua y se procedió a secar el residuo a 105 °C por 1 hora. Se elaboraron las respectivas pastillas de KBr para cada una de las marcas estudiadas y se compararon sus respectivos espectros FT-IR con el espectro FT-IR del estándar de metformina .

### Disolución

Debe cumplirse con las pruebas de disolución para tabletas y cápsulas, es decir, haberse disuelto el 70 % del principio activo en un tiempo de 45 minutos.

Se utilizó como medio de disolución 900 ml de una solución al 0.68%p/v de ortofosfato diácido de potasio ajustado a pH 6.8 por la adición de hidróxido de sodio 1M y método de canastas a 100 revoluciones por minuto.

Se tomó una alícuota de 10 ml del medio. Se filtró y se diluyó el filtrado a 100 ml con agua. Se tomaron 10 ml de esta solución y se diluyó a 100 ml con agua. Se midió la absorbancia de esta solución a la longitud de onda de 233 nm.

Se sugirió calcular la cantidad de hidrocloreto de metformina  $C_4H_{11}N_5.HCl$  en el medio tomando 806 como el valor de absorbancia (1%, 1 cm) en el máximo de longitud de onda<sup>®</sup> de 233 nm, sin embargo, se midió en base a una curva de calibración.

Se realizó la determinación de perfiles de disolución para las marcas estudiadas y se compararon los valores de f (factor de similitud) de los medicamentos de prueba con respecto a la referencia.

### Perfil de Disolución

Se determinaron los perfiles de disolución para el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba considerando lo siguiente:

Unidades medidas: 12 tabletas

Tiempos de muestreo: 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos

Alícuota: 10 ml de medio de disolución, sin reemplazo del mismo.

---

Para la medición espectrofotométrica se elaboró una curva de calibración en el rango de concentraciones de 1 a 9 mcg/ml, se interpolaron las absorbancias de las alícuotas de los diferentes tiempos de muestreo y se obtuvieron las concentraciones de las soluciones considerando los factores de dilución respectivos a los tiempos de muestreo, siendo éstos: 90, 89, 88, 87, 86, y 85. Se obtuvieron las gráficas de los perfiles de disolución para el medicamento de referencia: tabletas Dabex y para los medicamentos de prueba: Glucophage y Mifelar (sector salud).

### **Ensayo**

El contenido de hidrocóloro de metformina  $C_4H_{11}N_5.HCl$  en cada una de las tabletas debe oscilar ente 95.0 al 105.0% de la cantidad prescrita.

Se pesaron y pulverizaron 20 tabletas conteniendo 0.1 g de hidrocóloro de metformina. Se agitó una cantidad de polvo de tabletas conteniendo 100 mg de hidrocóloro de metformina con 70 ml de agua por 15 min, se diluyó a 100 ml con agua y se filtró, se descartaron los primeros 20 ml. Se diluyeron 10 ml del filtrado a 100 ml con agua, se tomaron 10 ml de la solución resultante y se diluyeron a 100 ml con agua. Se midió la absorbancia de la solución resultante en el máximo de 233 nm. Se sugirió calcular el contenido de  $C_4H_{11}N_5.HCl$  tomando 798 como el valor de A (1%, 1 cm) en el máximo de 232 nm, sin embargo, para la medición espectrofotométrica se elaboró una curva de calibración en el rango de concentraciones de 6 a 14mcg/ml, se interpolaron las absorbancias y se obtuvieron las concentraciones de las soluciones considerando el factor de dilución de 10.

Se llevó a cabo determinación para cada una de las marcas estudiadas y para las cuales se reportó el contenido de tolbutamida por tableta.

---

# PROCEDIMIENTO PARA LA VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.<sup>19,22,28</sup>

## Validación del método analítico para determinar metformina en tabletas

### Parámetros de validación del sistema

#### Linealidad del sistema

Se determinó construyendo una curva de calibración utilizando cinco diluciones preparadas a partir de la misma solución patrón, se trabajó por quintuplicado para cada dilución. El intervalo de concentraciones medidas fue del 60% al 140% e incluyó la concentración seleccionada como el 100%; es decir el rango de concentraciones estudiado fue de 6 a 14 mcg/ml, considerando la concentración de 10 mcg/ml como el 100%. Se aplicó el siguiente criterio:

$$CV \leq 1.5 \%$$

$$r \geq 0.99$$

$$r^2 \geq 0.98$$

#### Precisión del sistema

Se determinó analizando por sextuplicado una misma solución estándar correspondiente al 100% establecido en la linealidad del sistema. Esto corresponde al análisis sextuplicado de la concentración de 10 mcg/ml.

Criterio:

$$CV \leq 1.5 \%$$

### Parámetros de validación del método

#### Linealidad del método

Se determinó mediante la preparación de curvas de calibración de cinco estándares con macerado de tabletas en un intervalo de concentraciones por encima y por debajo de la concentración correspondiente al 100%, esto se realizó por triplicado y se obtuvo la curva promedio. Se compararon las absorbancias de la curva en solución (estándares) con las

---

absorbancias de la curva proveniente de las tabletas y se calculó el por ciento de recobro. Se determinó la ecuación de la recta de regresión y el intervalo de confianza para la pendiente.

Criterio:

$CV \leq 3\%$  de la regresión

$m = 1, b = 0$

$r^2 \geq 0.98$

### **Exactitud del método**

Se llevó a cabo empleando los resultados obtenidos en la determinación de la linealidad del método. Se calculó el promedio del porcentaje de recobro y el %CV. Para evaluar la exactitud en todo el intervalo lineal se midió el porcentaje de recuperación a cada nivel de concentración y se calculó el %CV en cada punto y el total.

Criterio:

Promedio de recobro entre 97 a 103 %

% CV de recuperación promedio < 3 en cada punto

### **Precisión del método**

#### **Repetibilidad**

Se determinó mediante el análisis por sextuplicado de macerado de tabletas al cual se le adicionó una cantidad medida de estándar de metformina y se determinó de acuerdo al método descrito. Se llevó a cabo por un mismo analista usando los mismos aparatos.

Criterio:

% Recuperación entre 97 al 103%

%CV < 3

#### **Precisión intermedia**

Se llevó a cabo por dos analistas mediante el análisis de tabletas por triplicado en dos días diferentes. Se realizó un análisis de varianza para observar si no existían diferencias significativas entre el porcentaje recuperado cuando el análisis se realiza por personas diferentes y cuando se realiza en dos días diferentes.

Criterio:

%CV < 3

---

## **Intervalo de linealidad del método**

Se determinó entre los niveles superior e inferior de concentraciones de analito en donde se demostró que el método es apropiado en cuanto a exactitud, precisión y linealidad.

## **Especificidad del método**

Se determinó mediante la selección previa de posibles excipientes en las tabletas de metformina que de acuerdo a la literatura fueron: celulosa microcristalina, almidón de maíz y estearato de magnesio en la proporción en la que es probable se encuentren en las tabletas (aproximadamente un 4%). Se procedió a pesar cada uno de los excipientes por separado y a cada uno de ellos se les adicionaron 100 mg de estándar de metformina. Se realizó la determinación aplicando el método descrito y se midió la cantidad recuperada de analito.

### **Criterio:**

Confirmar que el método es capaz de cuantificar a la sustancia de interés sin que exista interferencia de otras sustancias presentes. Esto se logra comparando los espectros ultravioleta del estándar con la solución resultante de llevar a cabo el método.

## **Validación del método analítico para determinar metformina – en el medio de disolución.**<sup>19,22,28</sup>

### **Parámetros de validación del sistema**

#### **Linealidad del sistema**

Se determinó construyendo una curva de calibración utilizando cinco diluciones preparadas a partir de la misma solución patrón, se trabajó por triplicado para cada dilución. El intervalo de concentraciones medidas fue 1 a 9 mcg/ml e incluyó la concentración seleccionada como el 100%; es decir la correspondiente a 5 mcg/ml.

### **Criterio:**

$$CV \leq 2 \%$$

$$r \geq 0.99$$

---

## **Precisión del sistema**

Se determinó a partir de los datos de linealidad en los cuales se observa un coeficiente de variación cercano al 2%

Criterio:

$$CV \leq 2 \%$$

## **Parámetros de validación del método**

### **Linealidad del método**

Se determinó mediante la preparación de una curva de calibración de cinco estándares con macerado de tabletas en un intervalo de concentraciones por encima y por debajo de la concentración correspondiente al 100%, esto se realizó por triplicado. Se determinó la ecuación de la recta de regresión.

Criterio:

Error relativo a la regresión no > de 3%

$$r \geq 0.99$$

### **Exactitud del método**

Se determinó mediante la preparación de una curva de calibración de cinco estándares con macerado de tabletas en un intervalo de concentraciones por encima y por debajo de la concentración correspondiente al 100%, esto llevado a cabo por triplicado. Se midió la absorbancia en la curva de calibración de estándar de metformina y se determinó el porcentaje de recobro.

Se calculó el promedio de recobro y el %CV. Para evaluar la exactitud en todo el intervalo lineal se determinó el porcentaje de recuperación a cada nivel de concentración y se calculó el %CV en cada punto y el total.

Criterio:

% CV de recuperación promedio < 3 en cada punto

---

## **Precisión del método**

### **Repetibilidad**

Se determinó mediante el análisis del coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad.

Criterio:

$$\%CV < 3$$

### **Intervalo del método**

Se determinó entre los niveles superior e inferior de concentraciones de analito en donde se demostró que el método es apropiado en cuanto a exactitud, precisión y linealidad.

Para tolbutamida se validó el sistema espectrofotométrico para la cuantificación en el medio de disolución.

Sin embargo, no fue posible realizar la validación del método para cuantificar tolbutamida en las tabletas, así como en el medio de disolución debido a la limitante en tiempo para realizarla, además, en base a que los resultados de ambas pruebas mostraron bajos coeficientes de variación y porcentajes de recuperación muy cercanos al 100%, lo que indicaron una buena precisión y exactitud para éstos métodos.

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

# Capítulo 4

## Resultados y discusión

### VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR METFORMINA EN TABLETAS.<sup>33-37</sup>

#### Parámetros de validación del sistema

##### Linealidad del sistema

Ecuación de la recta  $y = 0.080072X - 0.006208$

$r^2 = 0.9981$ ,  $r = 0.99904$

% C V promedio = 1.27

Intervalo de confianza de la pendiente (95%) = 0.078572 - 0.081572

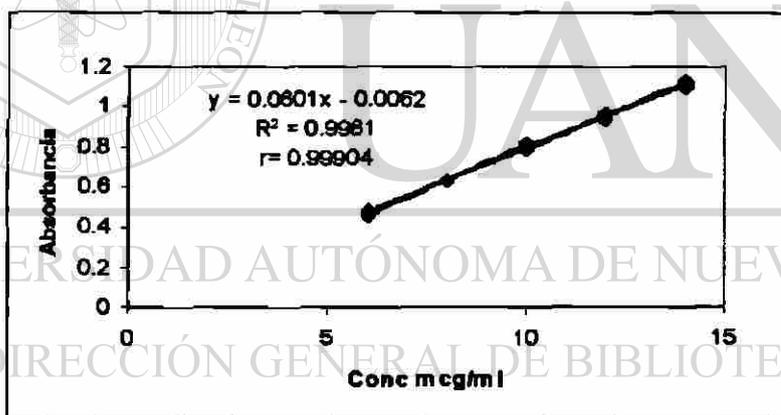


Figura 3. Linealidad del sistema

##### Precisión del sistema

% C V = 1.19

A partir de la curva de calibración, su ecuación y su coeficiente de correlación se puede demostrar el cumplimiento de la ley de Lambert-Beer. En base a los resultados obtenidos se considera un sistema lineal y preciso.

## Parámetros de validación del método

### Linealidad del método

Ecuación de la recta  $y = 0.9511X + 2.4597$

$r^2 = 0.9992$ ,  $r = 0.99959$

% C V promedio = 1.19

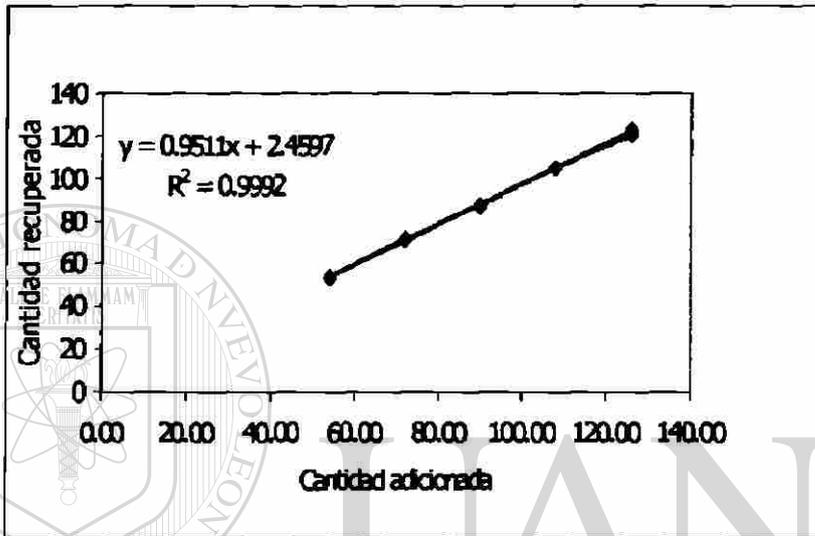


Figura 4. Linealidad del método

### Precisión del método

#### Repetibilidad

% Recuperación promedio = 99.55

% C V = 1.41

Dados los resultados obtenidos se considera que la linealidad y precisión del método son aceptables.

#### Precisión Intermedia (diferentes analistas/días)

El % C V es menor de 3% para cada analista y en los días diferentes.

El análisis de varianza no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los resultados obtenidos en diferentes días y por diferentes analistas.

## Exactitud del método

Promedio del porcentaje de recuperación = 98.08

% CV = 0.50

Los resultados apoyan que el método cumple con el parámetro de exactitud requerido.

## Intervalo del método

El método resultó lineal en un intervalo de concentraciones de 6 a 14 mcg/ml.

## Especificidad del método

El método resultó específico ya que no hubo variación en la cantidad de metformina recuperada y los espectros de absorción en la región de UV no mostraron la evidencia de interferencia de los excipientes probados.

Parámetro	Criterio farmacopeico para la validación analítica	Resultados de la validación
• Linealidad del sistema	$R^2 = 0.99$ %CV < 1.5	$R^2 = 0.99810$ %CV = 1.27
• Precisión del sistema	%CV < 1.5	%CV = 1.19
• Linealidad del método	$R^2 = 0.99$ %CV < 2	$R^2 = 0.9992$ %CV = 1.19
• Exactitud	%CV < 3 para la media del porcentaje de recuperación	%CV = 0.5 para la media del porcentaje de recuperación
• Precisión del Método	Repetibilidad %CV < 3 Reproducibilidad %CV < 3	Repetibilidad %CV = 1.41 Reproducibilidad %CV = 1.79
• Selectividad	No interferencia con los componentes de la mezcla	No existe interferencia con los componentes de la mezcla

Tabla 2. Parámetros de validación para determinar metformina en tabletas

# VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA DETERMINAR METFORMINA EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN.<sup>33-37</sup>

## Parámetros de validación del sistema

### Linealidad del sistema

Ecuación de la recta  $y = 0.07904X + 0.00379$

$r^2 = 0.99957$ ,  $r = 0.99979$

% CV = 1.09

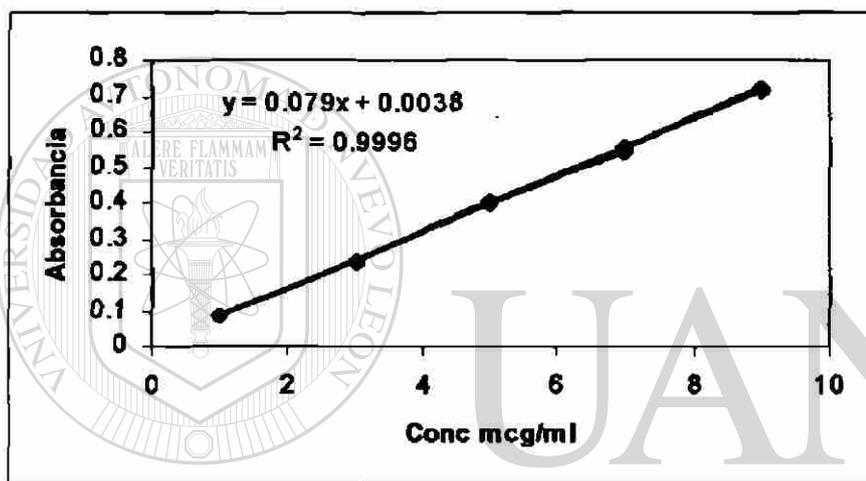


Figura 5. Linealidad del sistema para determinar metformina en el medio de disolución

### Precisión del sistema

% CV = 1.10

Al evaluar la linealidad y precisión del sistema se obtuvieron coeficientes de correlación y %CV dentro de los rangos aceptables

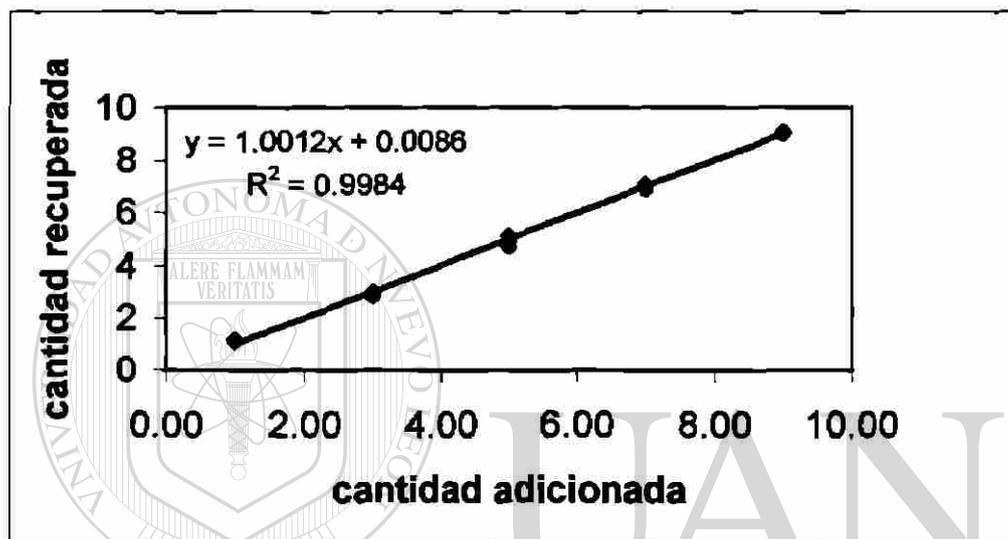
## Parámetros de validación del método

### **Linealidad del método**

Ecuación de la recta  $y = 1.00115X + 0.0085$

$r^2 = 0.9984$ ,  $r = 0.99919$

% CV = 5.81



**Figura 5.** Linealidad del método para determinar metformina en el medio de disolución

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

### **Exactitud del método**

Promedio del porcentaje de recuperación = 101.77

% CV = 2.28

Los resultados muestran que el sistema cumple satisfactoriamente con el parámetro de exactitud

### **Intervalo del método**

El método resultó lineal en un rango de concentraciones de 1 a 9 mcg/ml

## Especificidad del método

El método resultó específico ya que no hubo variación en la cantidad de metformina recuperada y los espectros de absorción en la región de UV no mostraron la evidencia de los excipientes probados.

Parámetro	Criterio farmacopeico para la validación analítica	Resultados de la validación
• Linealidad del sistema	$R^2 = 0.99$ $\%CV < 2$	$R^2 = 0.9996$ $\%CV = 1.09$
• Precisión del sistema	$\%CV < 2$	$\%CV = 1.10$
• Linealidad del método	$R^2 = 0.99$ $\%CV < 3$	$R^2 = 0.9984$ $\%CV = 5.81$
• Exactitud	$\%CV < 3$ para la media del porcentaje de recuperación.	$\%CV = 2.28$ para la media del porcentaje de recuperación.
• Selectividad	No interferencia con los componentes de la mezcla	No existe interferencia con los componentes de la mezcla

**Tabla 3.** Parámetros de validación para determinar metformina en el medio de disolución

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN



DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD PARA METFORMINA.<sup>38-42</sup>

### Espesor en mm

	DABEX	GLUCOPHAGE	MIFELAR (SS)
Promedio	5.23	4.87	6.68
Desv. Std	0.053	0.053	0.098
%CV	0.0099	0.0109	0.0147

Tabla 4

La tabla 4 muestra los resultados en la prueba de medición de espesor para las marcas analizadas. En la que se observa mayor espesor en el caso de las tabletas del sector salud, misma que presenta el mayor coeficiente de variación de las tres marcas.

### Dureza en kp

	DABEX	GLUCOPHAGE	MIFELAR (SS)
Promedio	18.51	10.03	20.83
Desv. Std	1.12	0.98	2.35
%CV	0.060	0.097	0.113

Tabla 5

En la tabla 5 se aprecia que la mayor dureza de las marcas estudiadas la presenta Mifelar,<sup>®</sup> además de observarse una mayor variación.

### Friabilidad en %

DABEX	GLUCOPHAGE	MIFELAR (SS)
0.0	0.24	0.14

Tabla 6

Los resultados de la prueba de friabilidad mostrados en la tabla 6 indican una buena resistencia a la abrasión o al desgaste por transporte de las tres marcas analizadas ya que ninguna sobrepasa el valor límite de 1%.

## Desintegración min

DABEX	GLUCOPHAGE	MIFELAR (SS)
8 min	5 min	7 min

Tabla 7

La tabla 7 muestra el tiempo necesario para que las seis tabletas de cada una de las marcas estudiadas se desintegren. Ninguna de las marcas rebasa el tiempo límite de 30 min.

## Variación en Peso en mg

	DABEX	GLUCOPHAGE	MIFELAR (SS)
Promedio	526.8	534.7	901.14
Desv. Std	3.8	4.4	14.2
%CV	0.72	0.82	1.59

Tabla 8

Como puede observarse en la tabla 8 existe poca variación en el peso de las tabletas estudiadas, presentando una mayor variación la del sector salud pero dentro de los límites aceptables.

## Prueba de Uniformidad de Contenido

	DABEX	GLUCOPHAGE	MIFELAR (SS)
Promedio mg/tableta	99.80	98.5	97.5
Desv. Std	3.43	3.27	1.55
%CV	3.43	3.32	1.58

Tabla 9

En la tabla 9 se resume la prueba de uniformidad de contenido, como fue descrita anteriormente, estos resultados muestran un contenido de metformina cercano al 100 % y un coeficiente de variación menor de 6%.

## Ensayo del Contenido de Principio Activo

	<b>DABEX 500 mg/tab</b>	<b>GLUCOPHAGE 500 mg/tab</b>	<b>MIFELAR (SS) 850 mg/tab</b>
Promedio	494	490	828
% Metformina/ tableta	99	98	97

**Tabla 10**

El ensayo del contenido mostrado en la tabla 10 demuestra un valor dentro del rango de aceptación, como se observa un contenido cercano al 100 % para la referencia.

### Prueba de identidad

Se determinaron los espectros de absorción infrarroja de cada una de las tabletas analizadas conteniendo metformina, los espectros se muestran en el apéndice A. Se incluye el espectro de metformina de referencia.

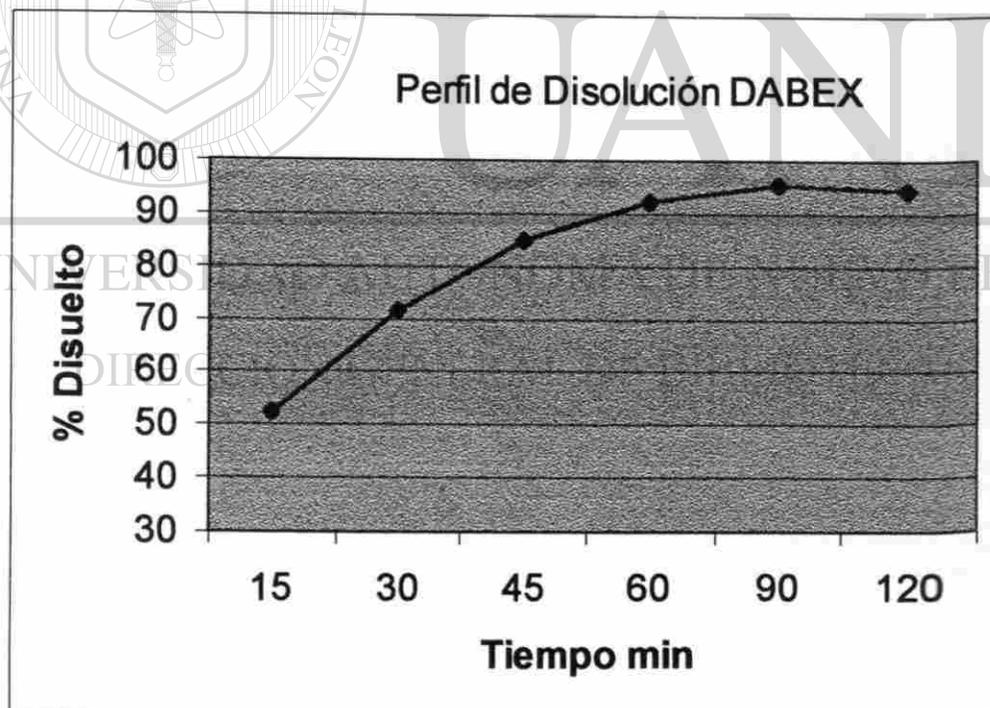
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## Perfil de Disolución de tabletas de metformina marca DABEX.<sup>43-45</sup>

Tiempo min	% Disuelto promedio
15	52.25
30	71.46
45	84.82
60	92.21
90	95.35
120	94.44

**Tabla 11.** Por ciento disuelto de metformina vs. tiempo para tabletas Dabex

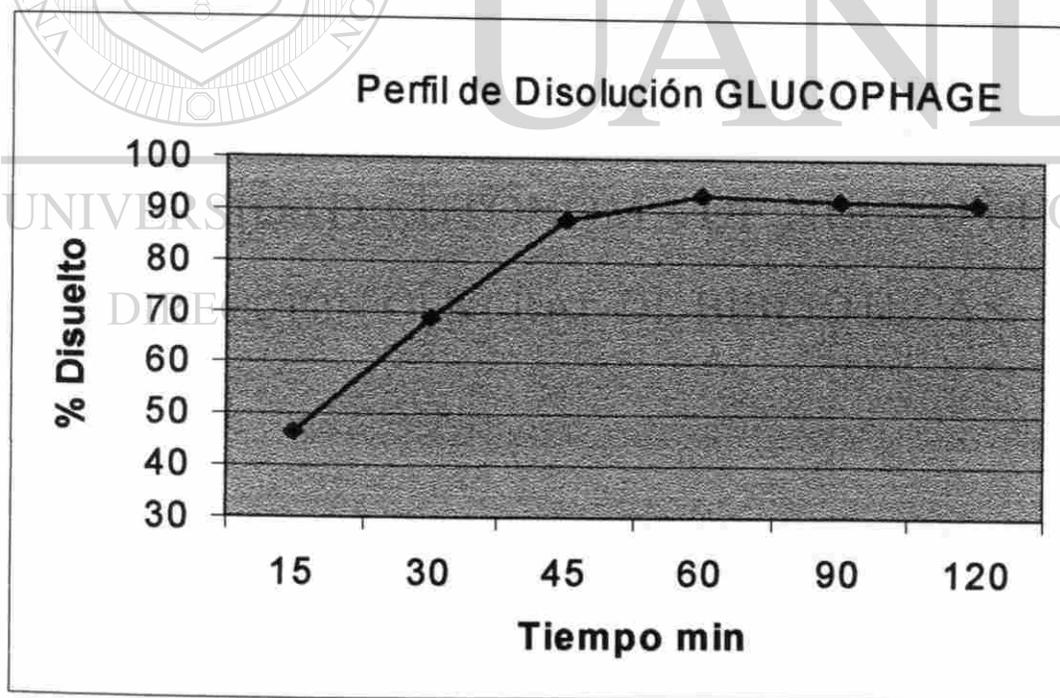


**Figura 7.** Perfil de disolución de tabletas marca Dabex

## Perfil de Disolución de tabletas de metformina marca GLUCOPHAGE

Tiempo min	% Disuelto promedio
15	46.54
30	68.70
45	88.28
60	93.28
90	92.40
120	91.66

**Tabla 12.** Por ciento disuelto de metformina vs. tiempo para tabletas Glucophage

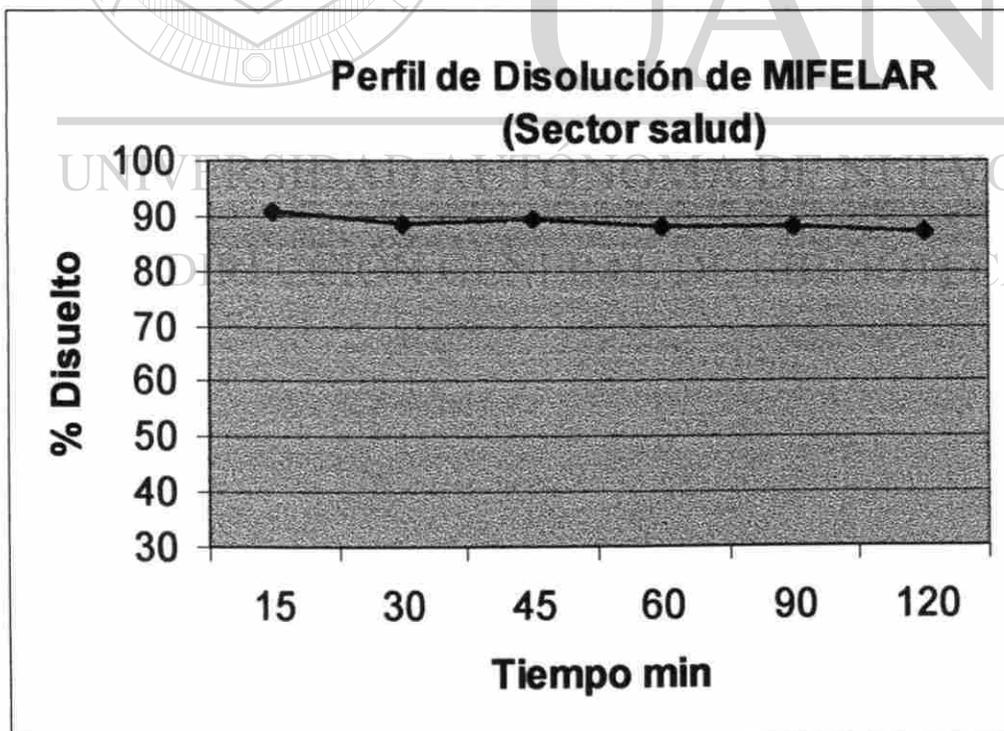


**Figura 8.** Perfil de disolución de tabletas marca Glucophage

## Perfil de Disolución de tabletas de metformina marca MIFELAR (Sector Salud)

Tiempo min	% Disuelto promedio
15	91.02
30	88.74
45	89.72
60	87.93
90	88.13
120	97.17

**Tabla 12.** Por ciento disuelto de metformina vs. tiempo para tabletas Mifelar



**Figura 9.** Perfil de disolución de tabletas marca Mifelar

## Comparación de perfiles de disolución para metformina.<sup>4</sup>

Se determina al calcular la diferencia de un perfil de disolución de un medicamento de prueba respecto a uno de referencia, realizados exactamente bajo las mismas condiciones de prueba, a través de un factor de similitud f, el cual permite determinar la similitud a cada tiempo de muestreo

$$f = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

n= número de tiempos de muestreo

R<sub>t</sub>= porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de referencia

P<sub>t</sub>=porcentaje disuelto al tiempo t del medicamento de prueba

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

### COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA DABEX VS. GLUCOPHAGE

$$f = 50 * \log \{ [1 + (1/6) \sum_{t=1}^6 (52.3 - 46.3)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

$$f = 75.82$$

### COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA DABEX VS. MIFELAR (SECTOR SALUD)

La comparación de perfil de disolución del producto de referencia Dabex vs. Mifelar (Sector Salud) no debe realizarse debido a que la presentación de Dabex es de 500 mg y la de Mifelar es de 850 mg. Sin embargo se calculó dando como resultado:

$$f = 50 * \log \{ [1 + (1/6) \sum_{t=1}^6 (52.3 - 91)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

$$f = 34.86$$

Este valor concuerda con el hecho de que las tabletas Mifelar, no presentan un perfil de disolución similar al de las tabletas de la referencia.

## Gráfica comparativa de perfiles de Disolución de tabletas de Metformina

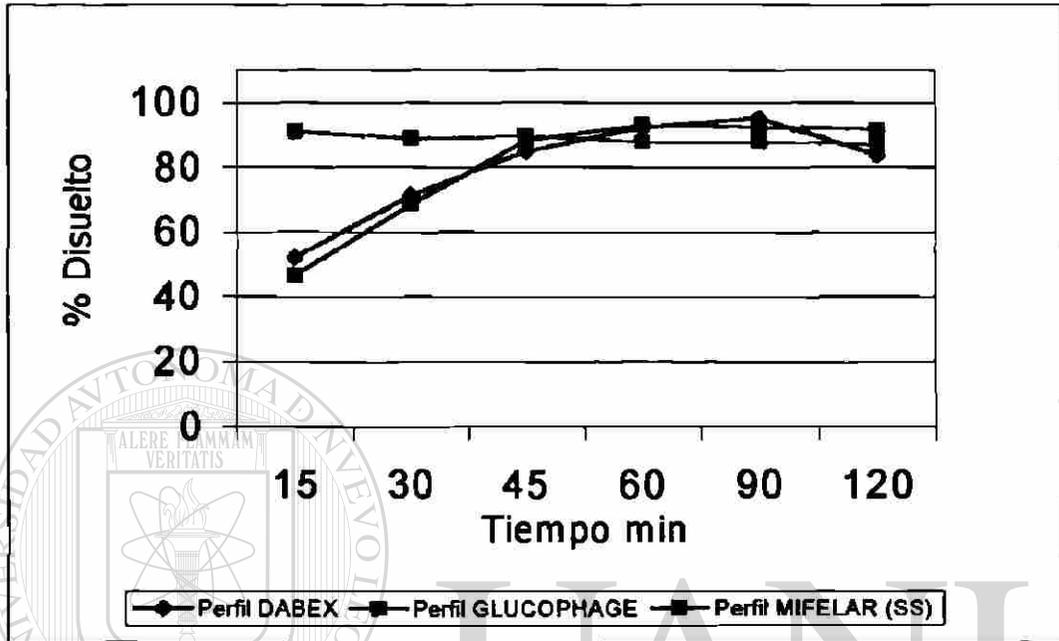


Figura 10. Gráfica comparativa de perfiles de disolución de tabletas de metformina

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

Los datos y gráficas muestran un comportamiento similar para la referencia y la marca Glucophage, no siendo así para la referencia y las tabletas elaboradas para el sector salud ya que se observa una velocidad de disolución muy grande de éstas con respecto a las tabletas de referencia, esto que se observa en la gráfica de perfiles de disolución.

---

---

## Parámetros de cinéticas de disolución.<sup>21</sup>

Al determinar las cinéticas de disolución para los productos conteniendo metformina se encontró que tanto el producto de referencia Dabex así como Glucophage, presentaban cinéticas de primer orden, no siendo así para las tabletas de marca Mifelar, las cuales se disolvieron de una forma muy rápida lo que impidió realizar los cálculos.

### Parámetros de disolución

Producto	Constante de velocidad de disolución ( $\text{min}^{-1}$ )	Tiempo medio de disolución (min)
Dabex	$K = -0.03197$	19.43 min
Glucophage	$K = -0.04807$	17.78 min
Mifelar	No fue calculable	No fue calculable

Como puede observarse el valor de la constante de disolución es negativo, lo que indica que la cantidad de porcentaje por disolver disminuye con el tiempo. Con respecto al parámetro de tiempo medio de disolución que nos indica el tiempo en el que se ha disuelto el 50% del fármaco, se aprecia una cercanía con el valor experimental para las tabletas de marca Dabex y Glucophage.

## RESULTADOS DE LAS PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD PARA TOLBUTAMIDA.<sup>46-50</sup>

### Espesor en mm

	<b>RASTINON HOECHST</b>	<b>FLUSAN</b>	<b>SECTOR SALUD</b>
Promedio	4.10	4.63	4.68
Desv. Std	0.027	0.028	0.029
%CV	0.66	0.60	0.62

**Tabla 14**

La tabla 14 muestra los resultados en la prueba de medición de espesor para las marcas analizadas. En la que se observa mayor espesor en el caso de las tabletas del sector salud, sin embargo, presenta un pequeño coeficiente de variación.

### Dureza en kp

	<b>RASTINON HOECHST</b>	<b>FLUSAN</b>	<b>SECTOR SALUD</b>
Promedio	12.8	5.25	13.2
Desv. Std	2.24	0.66	1.31
%CV	17.52	12.67	9.91

**Tabla 15**

En la tabla 15 se aprecia que la mayor dureza de las marcas estudiadas la presentan las tabletas del sector salud, sin embargo el mayor coeficiente de variación pertenece a las tabletas de Rastinon Hoechst.

### Friabilidad en %

<b>RASTINON HOECHST</b>	<b>FLUSAN</b>	<b>SECTOR SALUD</b>
0.12	0.17	0.22

**Tabla 16**

Los resultados de la prueba de friabilidad mostrados en la tabla 6 indican una buena resistencia a la abrasión o al desgaste por transporte de las tres marcas analizadas ya que ninguna sobrepasa el valor límite de 1%

## Desintegración min

<b>RASTINON HOECHST</b>	<b>FLUSAN</b>	<b>SECTOR SALUD</b>
3 min	2 min	1 min

**Tabla 17**

La tabla 17 muestra el tiempo necesario para que las seis tabletas de cada una de las marcas estudiadas se desintegren. Ninguna de las marcas rebasa el tiempo límite de 30 min.

## Variación en Peso en mg

	<b>RASTINON HOECHST</b>	<b>FLUSAN</b>	<b>SECTOR SALUD</b>
Promedio	649.1	701.0	586.7
Desv. Std	8.3	6.8	11.6
%CV	1.3	0.96	2.0

**Tabla 18**

Como puede observarse en la tabla 18 existe poca variación en el peso de las tabletas estudiadas, las del sector salud presentan una mayor variación, pero dentro de los límites aceptables.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

## Uniformidad de Contenido

	<b>RASTINON HOECHST</b>	<b>FLUSAN</b>	<b>SECTOR SALUD</b>
Promedio	100.78	98.79	98.89
Desv. Std	1.14	0.89	1.90
%CV	1.13	0.90	1.92

**Tabla 19**

En la tabla 19 se observan valores para las tres marcas estudiadas muy cercanos al 100% en promedio, con valores de coeficientes de variación son inferiores al 2%.

## Ensayo del Contenido de Principio Activo

	<b>RASTINON HOECHST</b>	<b>FLUSAN</b>	<b>SECTOR SALUD</b>
mg/tableta	499.55	500.45	496.54
% Tolbutamida/ tableta	99.91	100.09	99.31

**Tabla 20**

Se presentan los valores de la cantidad de principio activo por tableta y se observan valores muy cercanos al 100%.

### Prueba de identidad

Se determinaron los espectros de absorción infrarroja de cada una de las tabletas analizadas conteniendo tolbutamida, los espectros se muestran en el apéndice B. Se incluye el espectro de tolbutamida de referencia así como el espectro ultravioleta de las tabletas de referencia.

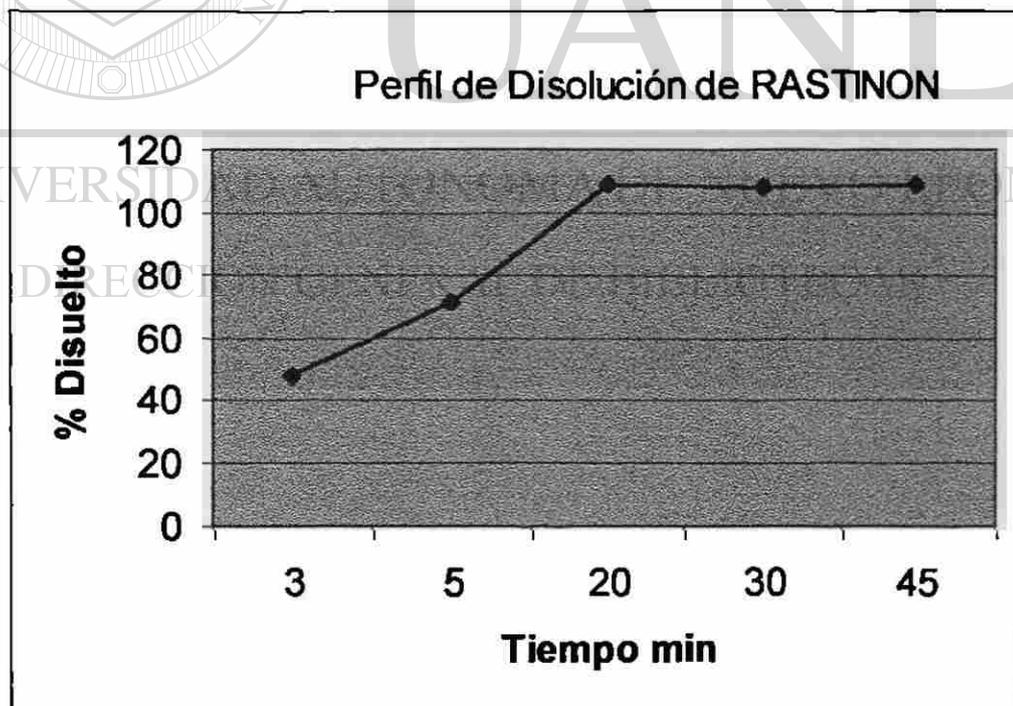
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

**Perfil de Disolución de tabletas de Tolbutamida RASTINON HOECHST  
(Referencia).<sup>43-45</sup>**

Tiempo min	% Disuelto promedio
3	47.65
5	71.26
20	109.34
30	108.49
45	108.9

**Tabla 21.** Por ciento disuelto de tolbutamida vs. tiempo para tabletas Rastinon Hoechst

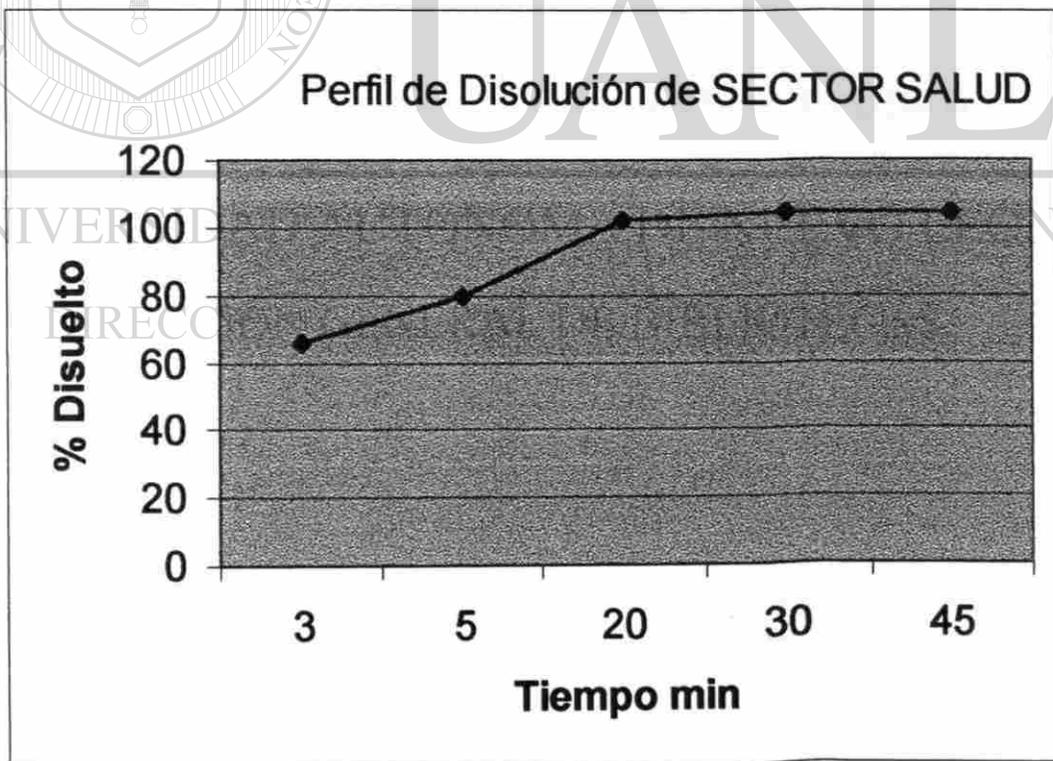


**Figura 11.** Perfil de disolución de tabletas marca Rastinon Hoechst

## Perfil de Disolución de tabletas de Tolbutamida SECTOR SALUD

Tiempo min	% Disuelto promedio
3	65.46
5	80.03
20	102.20
30	104.56
45	104.22

**Tabla 22.** Por ciento disuelto de tolbutamida vs. tiempo para tabletas elaboradas para el sector salud

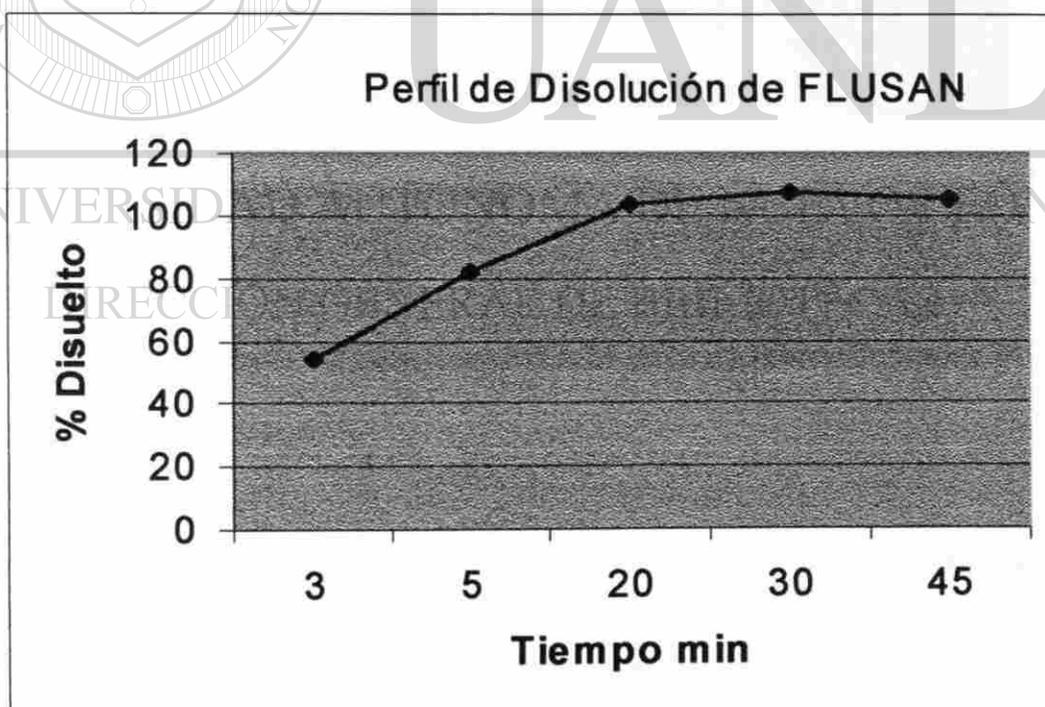


**Figura 12.** Perfil de disolución de tabletas elaboradas para el sector salud

## Perfil de Disolución de tabletas de Tolbutamida FLUSAN

Tiempo min	% Disuelto promedio
3	54.49
5	81.76
20	103.83
30	107.32
45	105.26

**Tabla 23.** Por ciento disuelto de tolbutamida vs. tiempo para tabletas marca Flusan



**Figura 13.** Perfil de disolución de tabletas marca Flusan

## Gráfica comparativa de perfiles de Disolución de tabletas de Tolbutamida

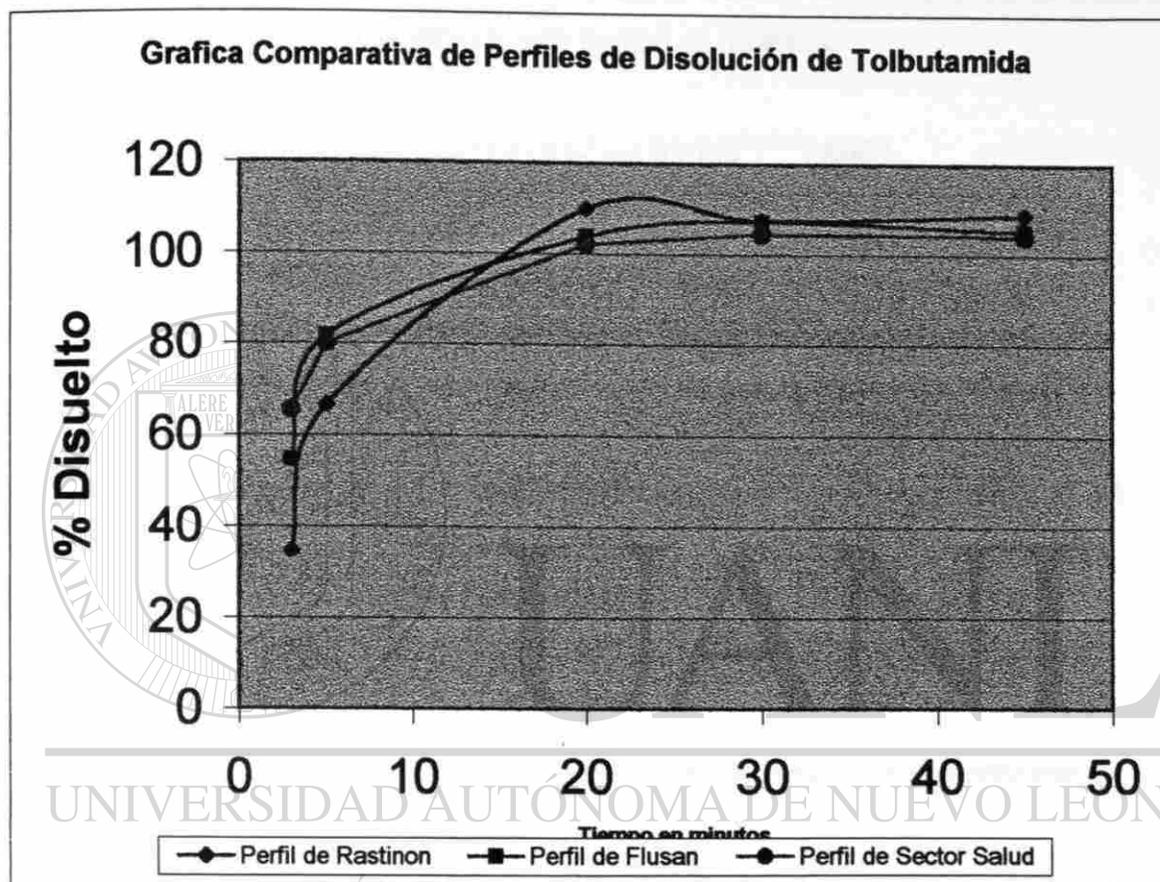


Figura 14. Gráfica comparativa de perfiles de disolución de tabletas de tolbutamida

La gráfica comparativa muestra que el comportamiento de disolución de los productos de prueba es similar con respecto a la de referencia, es decir, no varía el porcentaje de disolución de manera significativa en cada tiempo de muestreo.

---

## Comparación de perfiles de disolución de tolbutamida

Se determinó al igual que para metformina mediante el cálculo de la diferencia de un perfil de disolución de un medicamento de prueba respecto a uno de referencia, realizados exactamente bajo las mismas condiciones de prueba, a través de un factor de similitud  $f$ , el cual permite determinar la similitud a cada tiempo de muestreo

$$f = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

$n$  = número de tiempos de muestreo

$R_t$  = porcentaje disuelto al tiempo  $t$  del medicamento de referencia

$P_t$  = porcentaje disuelto al tiempo  $t$  del medicamento de prueba

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

### COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA RASTINON HOECHST VS. FLUSAN

$$f = 50 * \log \{ [1 + (1/5) \sum_{t=1}^5 (47.65 - 54.49)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

$$f = 59.57$$

### COMPARACIÓN DE PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL PRODUCTO DE REFERENCIA RASTINON HOECHST VS. TOLBUTAMIDA DEL SECTOR SALUD

$$f = 50 * \log \{ [1 + (1/5) \sum_{t=1}^5 (47.65 - 65.46)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

$$f = 50.28$$

Los datos y gráficas muestran un comportamiento similar para las tabletas de referencia (Rastinon Hoechst) y la marca Flusan, además de las tabletas producidas para el sector salud, ya que para ambos casos se observan gráficas de perfiles de disolución similares, los valores del factor de similitud  $f$  para los dos medicamentos de prueba están dentro de los límites de 50 y 100.

---

## Capítulo 5

### Conclusiones

Al realizar la validación del método para cuantificar metformina en las tabletas permite asegurar que es confiable, ya que cumplió satisfactoriamente con todos los criterios de aceptación de validación reportados en la NOM-177-SSA1-1998 y en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos.

Al realizar la validación de método analítico para cuantificar metformina en el medio de disolución se obtuvieron buenos resultados con excepción del parámetro de linealidad del método pues se obtuvo un valor mayor que el aceptado, sin embargo, los resultados globales indican que el método para cuantificar metformina en el medio de disolución es confiable.

Los resultados obtenidos de la prueba de perfil de disolución de los medicamentos conteniendo tolbutamida como principio activo el de referencia (Rastinon Hoechst), el genérico Flusan y el del Sector Salud muestran que el comportamiento de disolución *in vitro* es similar para los medicamentos de prueba cuando se compararon con el de referencia.

Las pruebas farmacotécnicas resultaron en su totalidad satisfactorias para los tres medicamentos conteniendo tolbutamida por lo que se concluye que los medicamentos analizados pasan las pruebas de control de calidad, lo que se traduce en buena calidad de los medicamentos analizados.

Todos los productos analizados conteniendo metformina cumplieron satisfactoriamente con las pruebas de control de calidad realizadas. La única variación importante observada es la diferencia el tiempo en el que se disuelve el medicamento perteneciente al sector salud ya que éste se disolvió en un corto tiempo. Las tabletas de la marca Glucophage presentaron un perfil de disolución similar en comparación con la referencia, lo que muestra un comportamiento *in vitro* similar al producto innovador Dabex.

---

---

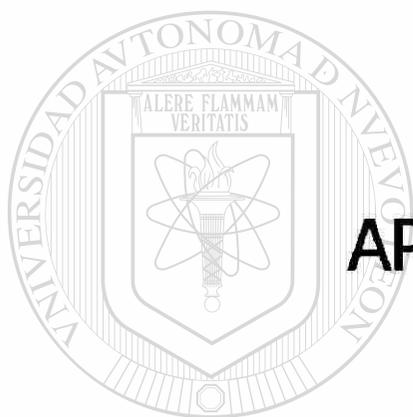
## Bibliografía

1. Lerdo de T. F., La importancia del consumidor en un mercado de genéricos. *Gac Méd Mex* **1998**; 134 (2),175-181
2. Riverro S. O., Los genéricos como recursos terapéuticos. *Gac Méd Mex* **1998**; 134 (2), 169
3. Montoya C. MA., Teoría y Práctica en el uso de genéricos. *Gac Méd Mex* **1998**; 134 (2), 182-185
4. Norma Oficial Mexicana **NOM-177-SSA1-1998**, 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.
5. Cárdenas, R.H.L., Cortés, A.B.R., *Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos*. Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco, 1ª. Ed, **1996**
6. Koda-Kimble MA, Carlisle BA. Diabetes Mellitus in *Applied Therapeutics: The Clinical use of Drugs*. 6 ed. Applied Therapeutics, Inc Vancouver, VA **1999**. pp 48-2, 48-36, 48-37
7. Davis S.N., Granner D.K., Insulina, fármacos hipoglicemiantes orales y propiedades farmacológicas del páncreas endocrino en: *Goodman & Gilman Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* , 9ª ed . Vol 1, Mc Graw-Hill, México **1996** pp 1603-1607
8. Rivera A. J.J, De la Llata R. M, . Enfermedad arterial coronaria y diabetes mellitus. *Cardiología intervencionista. Rev Med IMSS* **2000**; 38(1):17-2
9. Lazcano B.G, Rodríguez M. M., Guerrero R.F., Eficacia de la educación en el control de la glucemia de pacientes con diabetes tipo 2. *Rev Med IMSS* , **1999** , 37(1), 39-44
10. Alpízar S.M., Pizaña B.J.A., Zárate A. A., La diabetes mellitus en el adulto mayor. *Rev Med IMSS* , **1999** , 37(2), 117-125
11. Karam J.H., Hormonas pancreáticas y antidiabéticas en *Farmacología Básica y Clínica*. 7a. ed. El manual moderno, **1999**, 800-805
12. Katsung, B.G., *Farmacología Básica y Clínica*, 7ª. Ed, Manual Moderno, México, **1999**
13. Lacy, F.C., Armstrong, L.L, Goldman, M.P., Lance, L.L., *Drug Information Handbook*, 8<sup>th</sup> ed, American Pharmaceutical Association, USA, **2000**, pp 758-760, 1183-1184

- 
14. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas* PLM. **2000** 46a. ed. Ediciones PLM, México
  15. Knorr, J., The multiple benefits of metformin, *Life Extension*, **2001**, 7(9), 36-41
  16. Klaus, J., Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM: Meta-analysis, *Diabetes Care*, **1999**, 22(1) 33-37
  17. Nuovo, J., Contradictions to metformin therapy, *American Family Physician*, **1998**, 57(3) 531
  18. Lalau, J.D., Mourlhon, C., Bergeret, A., Lacroix, C., Consequences of metformin intoxication, *Diabetes Care*, **1998**, 21(11), 2036-2037
  19. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. **2000**. *Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos*. 7ª. ed. Secretaría de Salud. México pp 1682-1683
  20. Gennaro, A. (Ed.), *Remington Farmacia*, Editorial Médica Panamericana Buenos Aires Argentina, **1999**
  21. Cárdenas, R.H.L., Cortés, A.A.R., *Aspectos Biofarmacéuticos de la Evaluación de los Medicamentos*, Universidad Autónoma Metropolitana, México **1996**.
  22. United States Pharmacopeial Convention. **1990**. *The United States Pharmacopeia*, 22<sup>th</sup>. / *The National Formulary* 17<sup>th</sup>. Mack Easton PA p 1386
  23. Domínguez, R.A.M., Hurtado, M., Perfiles de disolución de productos comerciales de paracetamol, *Rev. Mex. C. Farm.* **1996**, 27 (1-2) 13-19
  24. Fuentes, N.I., Ortiz, L.G., Rodríguez, A.M., Estudio de disolución de diferentes productos nacionales que contienen clorhidrato de verapamilo, *Rev. Mex. C. Farm.* **1996**, 27 (4) 14-17
  25. International Conference on Harmonisation, ICH Harmonised Tripartite Guideline- Text on Validation of Analytical Procedures: Methodology, Fed. Reg. **1996**
  26. International Conference Harmonisation: Text on Validation of analytical procedures, **1994**
  27. Validación de Métodos Analíticos, Monografía. *Informacéutico*, **2001**, 45-51
  28. Métodos Analíticos Validación, SSA, Colegio Nacional de QFB.
  29. Castillo, A.C., González, H.R., Protocolo para la validación de métodos analíticos para la cuantificación de fármacos, *Rev. Cubana Farm*, **1997**, 30(1)
-

- 
30. United States Pharmacopeial Convention. **2000**. *The United States Pharmacopeia, 24<sup>th</sup>. / The National Formulary 19<sup>th</sup>*. Mack Easton PA pp 1676-1677, 1941-1951
  31. British Pharmacopoeia 1980; London Her Majesty's Stationery Office
  32. European Pharmacopoeia Supplement **2000**, p 936-938
  33. Miller, J.C., Miller, J.N., *Estadística para Química Analítica*. 2<sup>a</sup> ed, Ed Addison-Wesley Iberoamericana. EUA 1993 pp 87-122
  34. Singh, S., Garg, S., Understanding analytical method validation 1. The basic validation characteristics, *Pharma Times*, **1999**, 15-20
  35. Shah, V.P., Midha, K.K., Dighe, S., McGilveray, I. J., Skelly, J.P., Jacabi, A., Layloff, T., Viswanathan, C.T., Cooj, C.E., McDowall, R.D., Pittman, K. A., Spector, S., Analytical methods validation: Bioavailability, bioequivalence and pharmacokinetics studies, *Pharm Research*, **1992**, 9(4) 588-591
  36. Moffat, A., Trafford, A.D., Jee, R.D., Graham. P., Meeting the international conference harmonisation's guidelines on validation of analytical procedures: Quantification as exemplified by a near-infrared reflectance assay of paracetamol in intact tablets, *Analyst*, **2000**, 125, 1341-1351
  37. Hurtado, P.M., Medina, L.J.R., Domínguez, R.A.M., validación de un método analítico para la cuantificación de acetaminofen en orina, *Rev. Mex. C. Farm.* **1995**, 25 (6) 21-24
  38. Saleh, S.I., Tablets produced under licence. Do they have the same dissolution characteristics and drug content uniformity as the original ones? Example: metformin<sup>®</sup> hydrochloride sustained-release tablets, *Pharma* 1990 6 (8) 598-603
  39. Clarke's, *Isolation and Identification of Drugs in pharmaceuticals, body fluids, and post-mortem material*, 2<sup>nd</sup> Ed, The Pharmaceutical Press, London, 1986, pp 740-741
  40. Pinho, J.J.R.G., Storpirtis, S., Desenvolvimento e avaliação biofarmacotécnica de comprimidos de liberação controlada de cloridrato de metformina empregando meio de dissolução com variação gradual de pH, *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **1999**, 35(1), 101-109
  41. Hassan, S.S.M., Mahmoud, W.H., Elmosallamy, M.A.F., Othman, A.H.M., Determination of metformin in pharmaceutical preparations using potentiometry, spectrofluorimetry and UV-visible spectrophotometry, *Anal. Chim. Acta*, **1999**, 378 299-311
-

- 
42. Pentikainen, P.J., Bioavailability of metformin. Comparison of solution, rapidly dissolving tablet, and three sustained release products, *Int J. Clin. Pharm. Therapy and Toxicology*, **1986**, 24(4) 213-220
  43. Bianchini, R., Resciniti, M., Vecchio, C., Technological evaluation of aqueous enteric coating systems with and without insoluble additives, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, **1991**, 17(13) 1779-1794
  44. Morales, F.J.M., Jung, C.H., Arguello, G.M.L., Fuentes, N.I., Disolución comparativa de fenitoína utilizando cromatografía de líquidos de alta resolución y espectrofotometría UV, *Rev. Mex. C. Farm.* **1996**, 26 (5-6) 22-24
  45. Artau, F.C., Fernández, S.A., Alonso, J.E., Técnica analítica para el control de calidad de las tabletas de ribofen 80 mg, *Rev. Mex. C. Farm.* **1996**, 26 (5-6) 22-24
  46. Ayres, J.W., Huang Hua Pin, Albert K., Generic tolbutamide tablet dissolution: Intralot and interlot variation. *J. Pharm. Sci.* **1984**, 73(11):1629-1634
  47. Mills, T., Roberson, C., *Instrumental Data for Drug Analysis*. 2<sup>nd</sup> Ed, vol 4, New York: Elsevier , **1987** 2266-2267
  48. Simmons, D.I., Audley, A.L., Picotte, P., Lee, K.S., Joshi, N.N., A dissolution rate apparatus for the prediction of initial drug absorption patterns in beagles: Tolbutamide tablets, *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **1975**, 3(1) 39-49
  49. Hansen, L.L., Brosen, K., Quantitative determination of tolbutamide and its metabolites in human plasma and urine by high performance liquid chromatography and UV detection, *Therapeutic Drug Monitoring*, **1999**, 21 664-671
  50. Ayres, J.W., Lot-to-lot variation in dissolution of tolbutamide tablets, *Am J Pharm.* **1980**, 37, 1329-1332



# APÉNDICE A

UANL

---

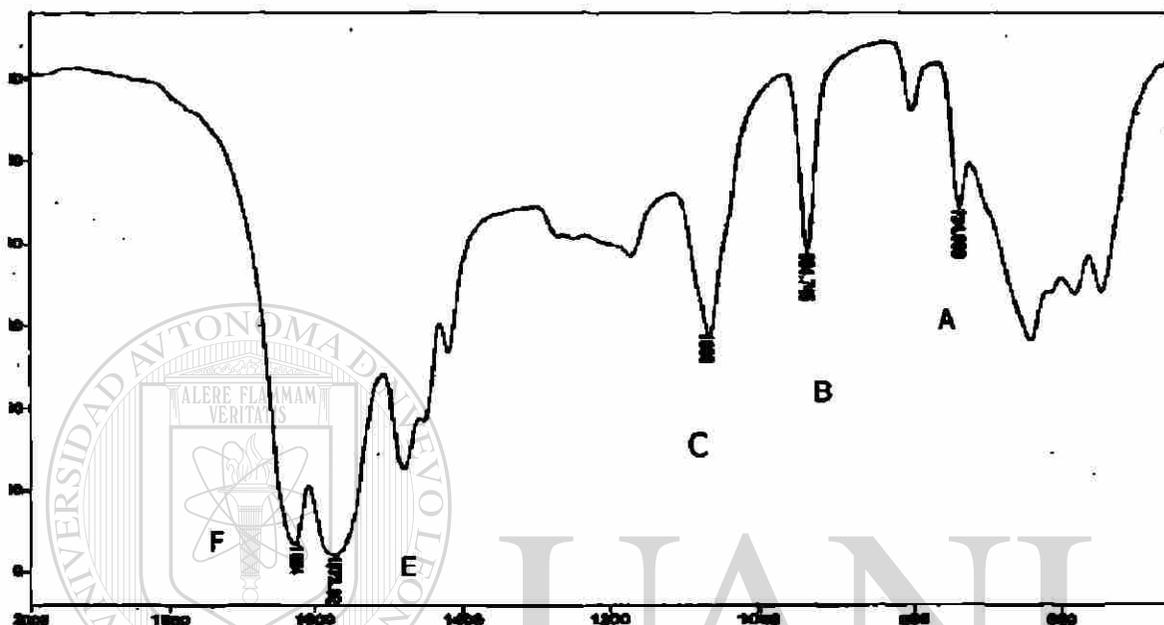
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## Espectro FT-IR del Estándar de Metformina

A	735 $\text{cm}^{-1}$	B	935 $\text{cm}^{-1}$
C	1062 $\text{cm}^{-1}$	D	
E	1573 $\text{cm}^{-1}$	F	1627 $\text{cm}^{-1}$



Se muestran los números de onda reportados en literatura para metformina estándar y se describen los posibles procesos que dan lugar a las bandas de absorción.<sup>39</sup>

A	740 $\text{cm}^{-1}$	B	955 $\text{cm}^{-1}$
C	1063 $\text{cm}^{-1}$	D	1075 $\text{cm}^{-1}$
E	1580 $\text{cm}^{-1}$	F	1620 $\text{cm}^{-1}$

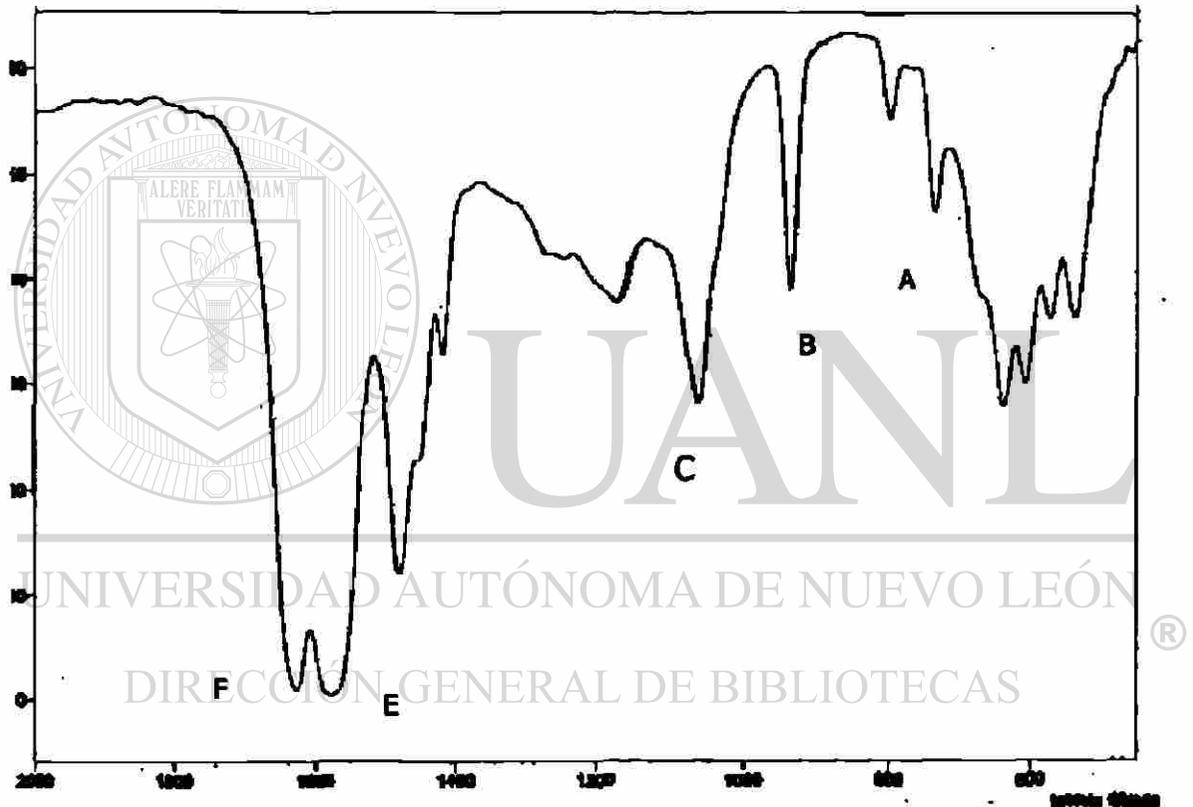
### Interpretación

Banda A	Flexión N-H	Banda B	Flexión fuera del plano C-H
Banda C	Estiramiento C-N	Banda D	Estiramiento C-N
Banda E	Vibraciones de flexión N-H	Banda F	Flexión N-H

Existe concordancia entre los valores de números de onda encontrados experimentalmente para el estándar de metformina y para los valores reportados en la literatura. Es importante mencionar que los corrimientos y ausencia de una banda pueden deberse a que el estándar utilizado fue una sal de clorhidrato.

## Espectro FT-IR de Tabletas de Metformina marca Dabex

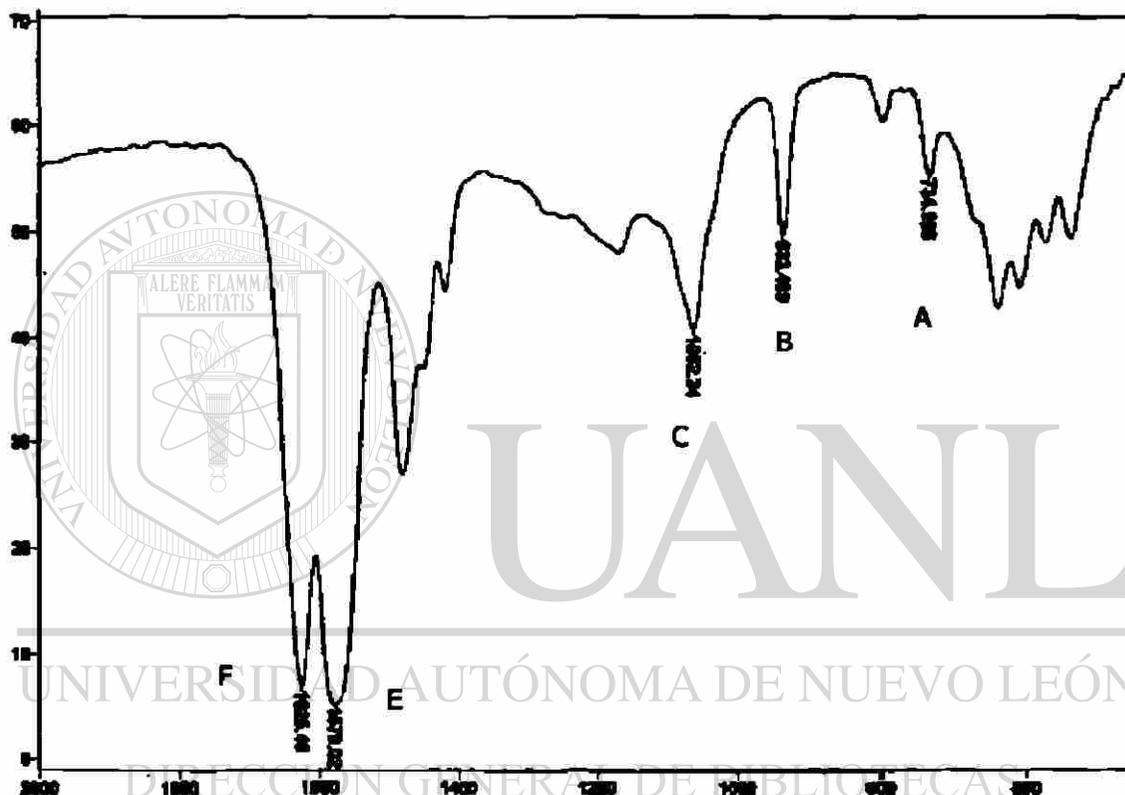
A	734 $\text{cm}^{-1}$	B	933 $\text{cm}^{-1}$
C	1061 $\text{cm}^{-1}$	D	
E	1574 $\text{cm}^{-1}$	F	1625 $\text{cm}^{-1}$



Existe concordancia entre los valores de números de onda encontrados experimentalmente para las tabletas de metformina marca Dabex y para los valores reportados en la literatura.

## Espectro FT-IR de Tabletas de Metformina marca Mifelar (Sector Salud)

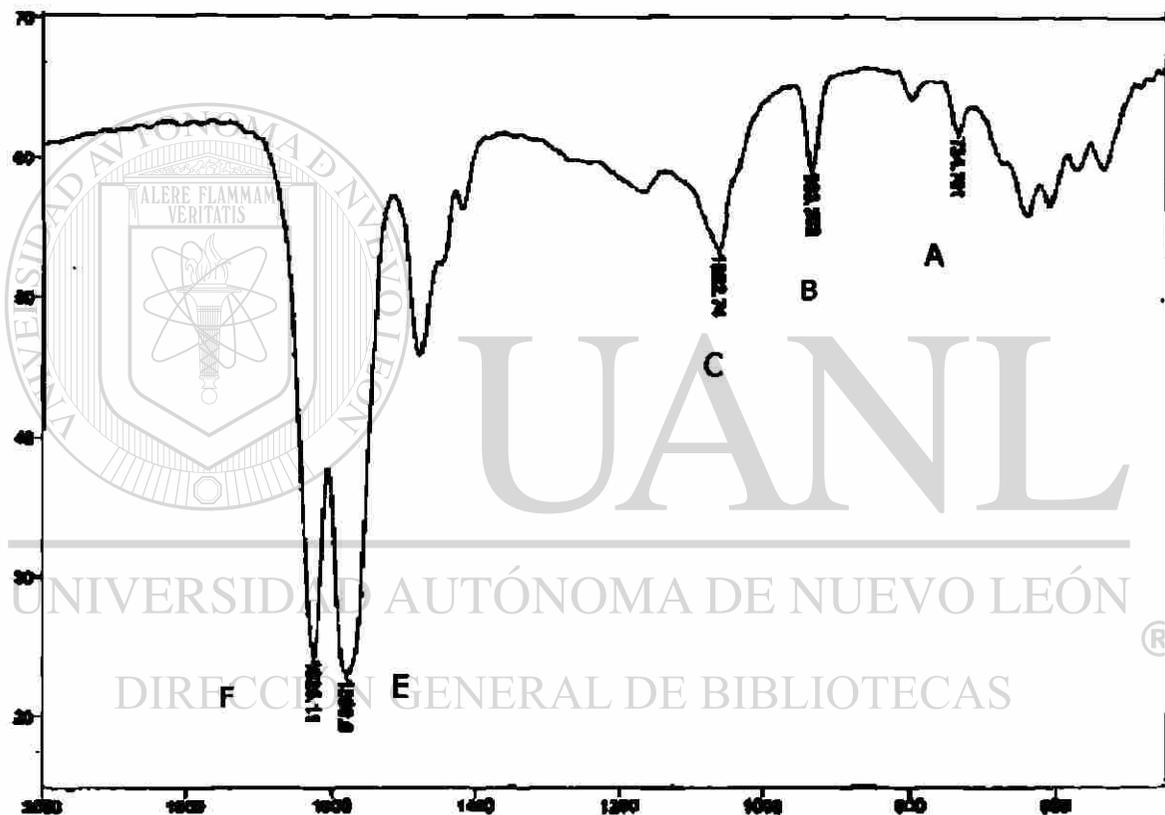
A	735 $\text{cm}^{-1}$	B	933 $\text{cm}^{-1}$
C	1062 $\text{cm}^{-1}$	D	
E	1579 $\text{cm}^{-1}$	F	1625 $\text{cm}^{-1}$



Existe concordancia entre los valores de números de onda encontrados experimentalmente para las tabletas de metformina marca Mifelar y para los valores reportados en la literatura.

## Espectro FT-IR de Tabletas de Metformina marca Glucophage

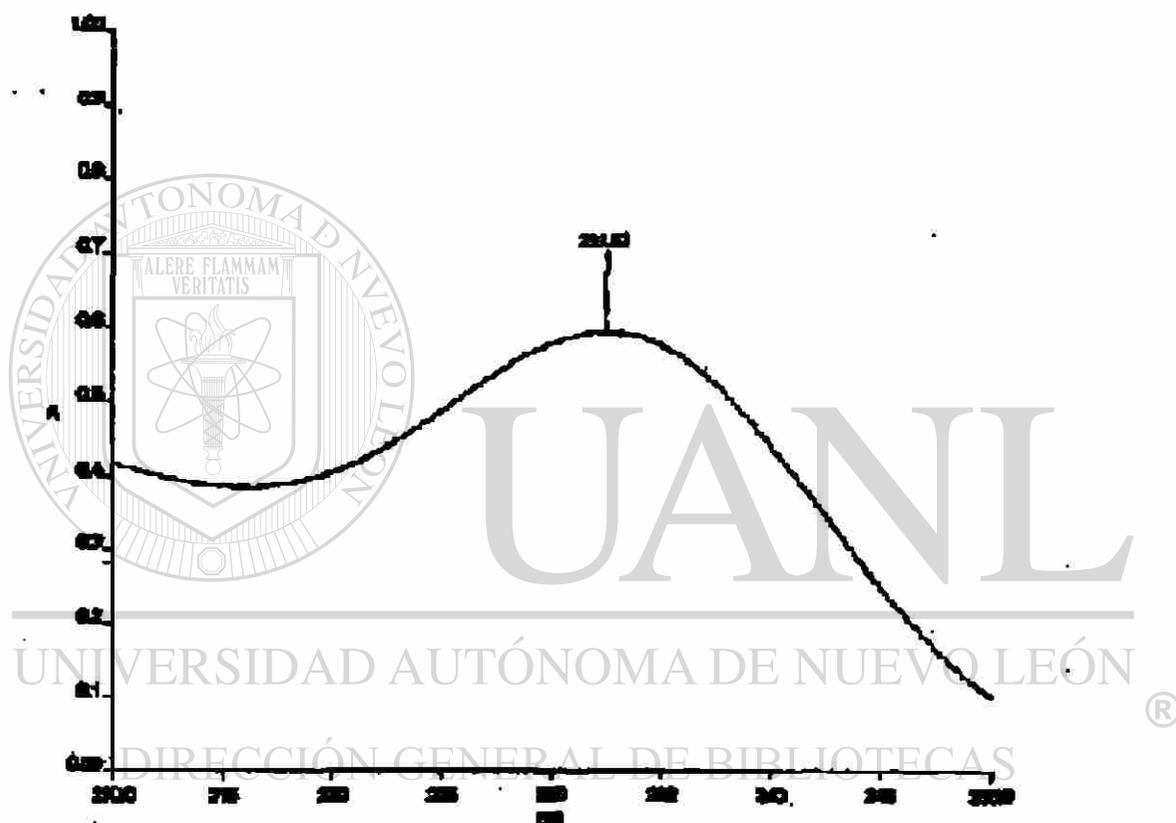
A	734 $\text{cm}^{-1}$	B	933 $\text{cm}^{-1}$
C	1062 $\text{cm}^{-1}$	D	
E	1580 $\text{cm}^{-1}$	F	1625 $\text{cm}^{-1}$



Existe concordancia entre los valores de números de onda encontrados experimentalmente para las tabletas de metformina marca Glucophage y para los valores reportados en la literatura.

---

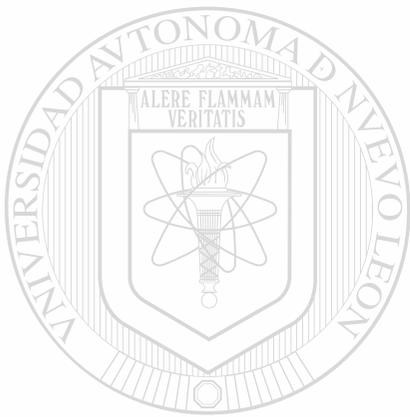
## Espectro de Absorción Ultravioleta del Estándar de Metformina



**Longitud de onda reportada en literatura.<sup>39</sup>**

**233 nm**

De acuerdo a que el valor de longitud de onda encontrado experimentalmente coincide con el reportado en la literatura se utilizó durante el desarrollo de ésta tesis.



## APÉNDICE B

UANL

---

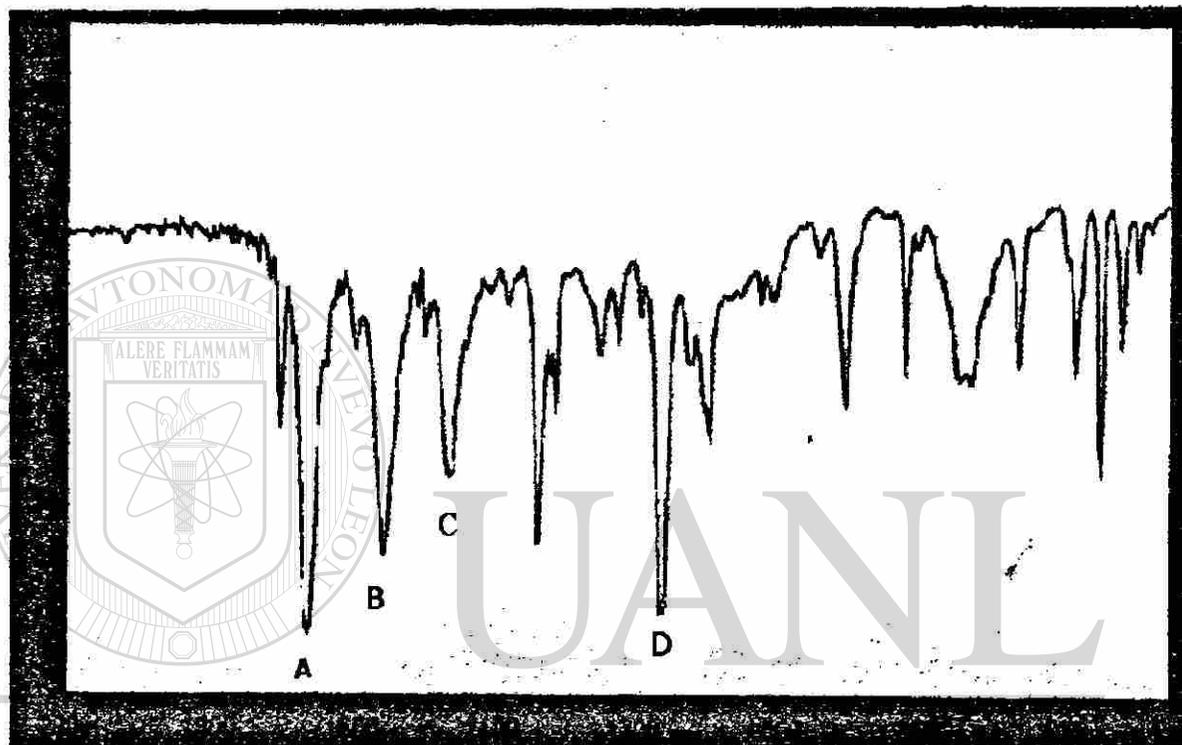
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

®

DIRECCIÓN GENERAL DE BIBLIOTECAS

## Espectro FT-IR del Estándar de Tolbutamida

A	1662 $\text{cm}^{-1}$	C	1465 $\text{cm}^{-1}$
B	1557 $\text{cm}^{-1}$	D	1158 $\text{cm}^{-1}$



### Números de onda reportados en literatura.<sup>47</sup>

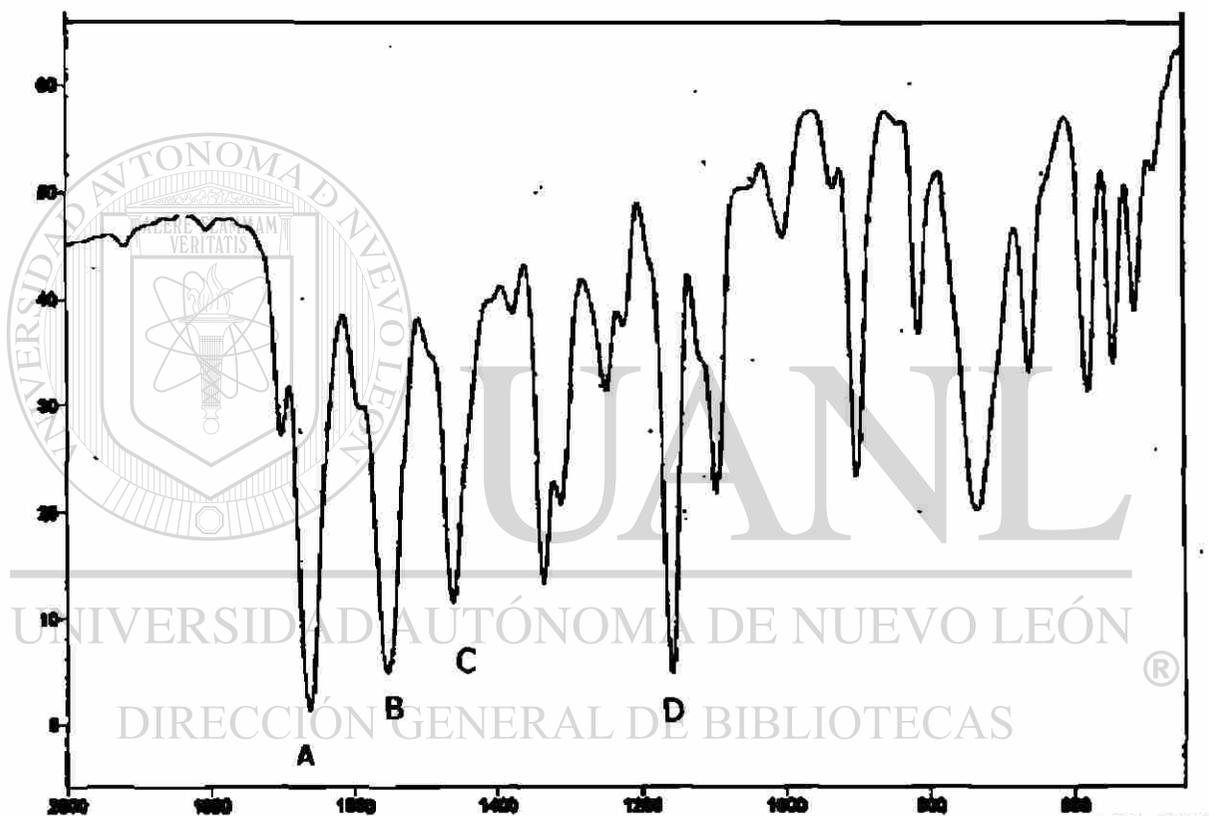
A	1660 $\text{cm}^{-1}$	C	1463 $\text{cm}^{-1}$
B	1555 $\text{cm}^{-1}$	D	1160 $\text{cm}^{-1}$

### Interpretación

- Banda A**      Corresponde a la absorción de radiación por un anillo aromático sustituido en posición 1,4
- Banda B**      Flexión N-H de una amida secundaria alicíclica, alargamiento C-N
- Banda C**      Absorción por el movimiento de tijera del grupo  $-\text{CH}_2$
- Banda D**      Absorción debida al grupo sulfóxido

**Espectro FT-IR de Tabletas de Tolbutamida marca Rastinon Hoechst**

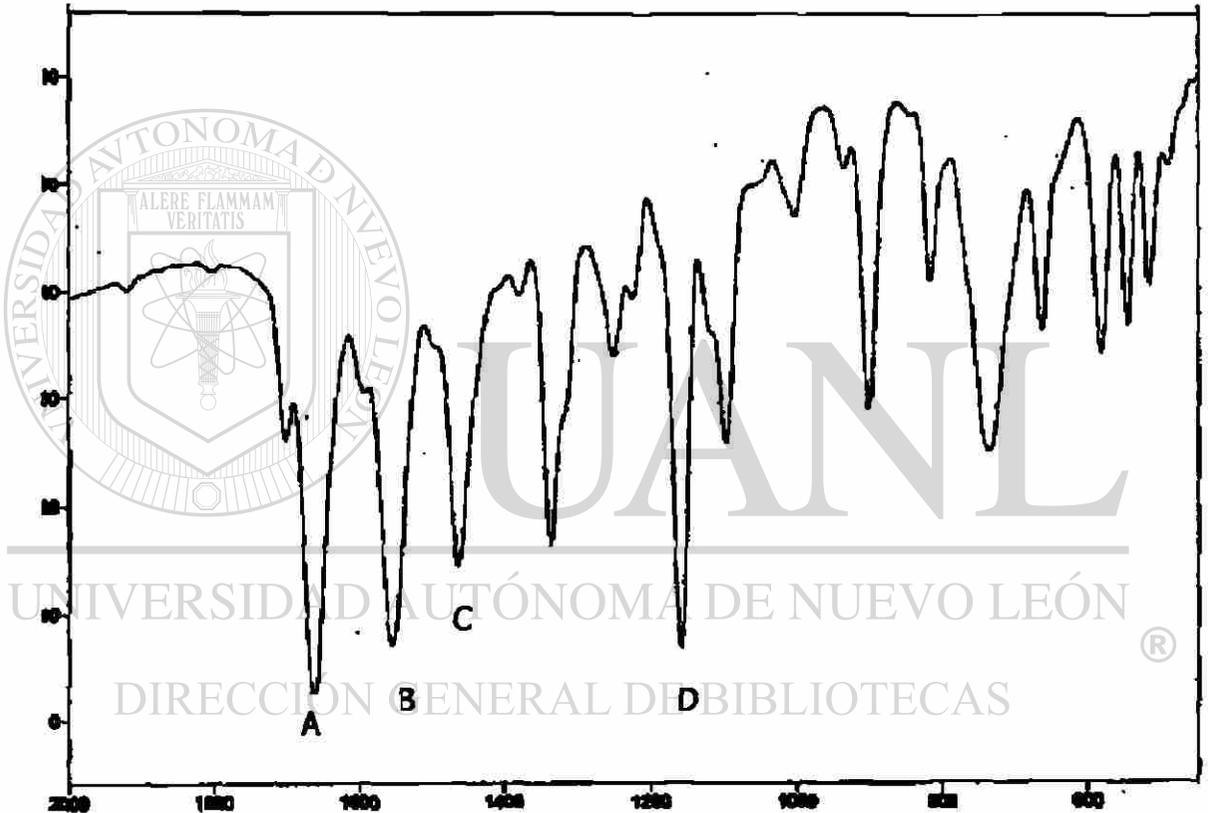
A	1662 $\text{cm}^{-1}$	C	1462 $\text{cm}^{-1}$
B	1554 $\text{cm}^{-1}$	D	1158 $\text{cm}^{-1}$



Los valores de números de onda del espectro de tabletas de Tolbutamida de marca Rastinon Hoechst, corresponden a los reportados en la literatura.<sup>47</sup>

## Espectro FT-IR de Tabletas de Tolbutamida elaboradas para el Sector Salud

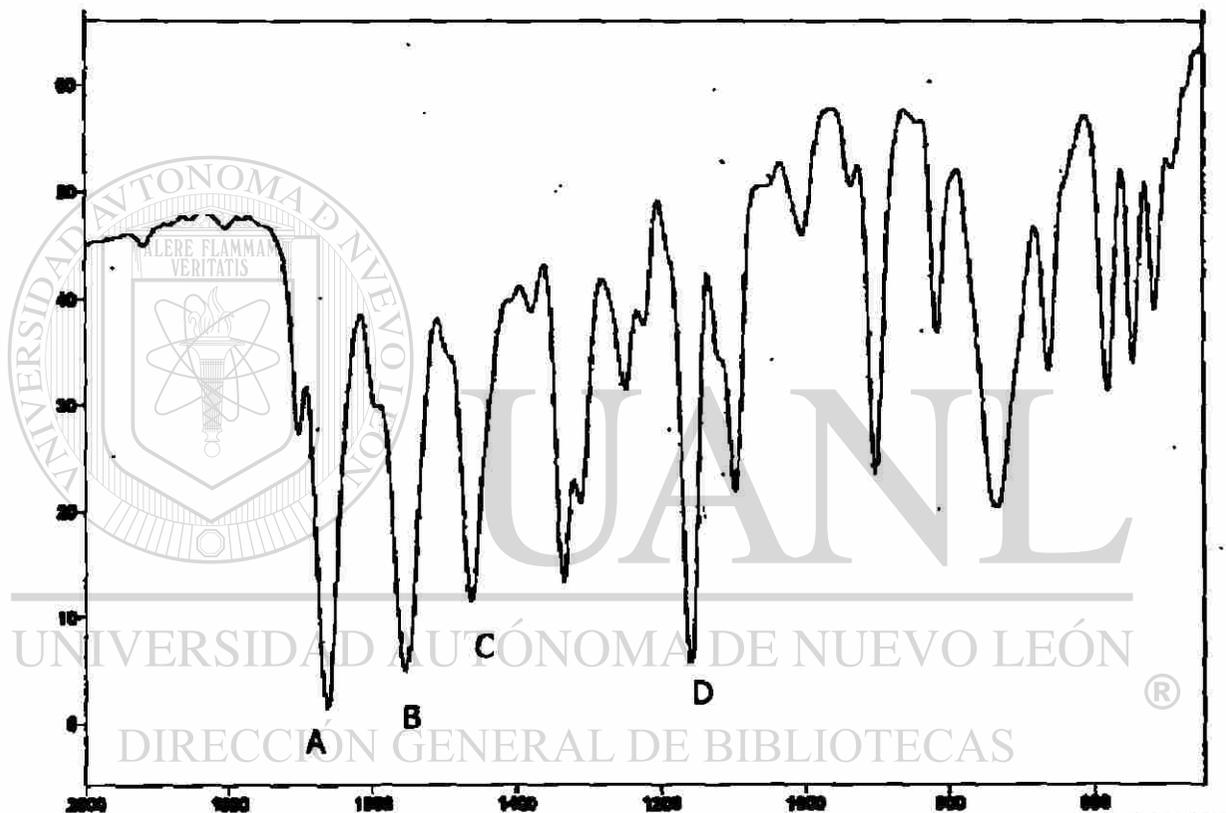
A	1662 $\text{cm}^{-1}$	C	1462 $\text{cm}^{-1}$
B	1554 $\text{cm}^{-1}$	D	1158 $\text{cm}^{-1}$



Los valores de números de onda del espectro de tabletas de Tolbutamida elaboradas para el sector salud, corresponden a los reportados en la literatura.<sup>47</sup>

## Espectro FT-IR de Tabletas de Tolbutamida marca Flusan

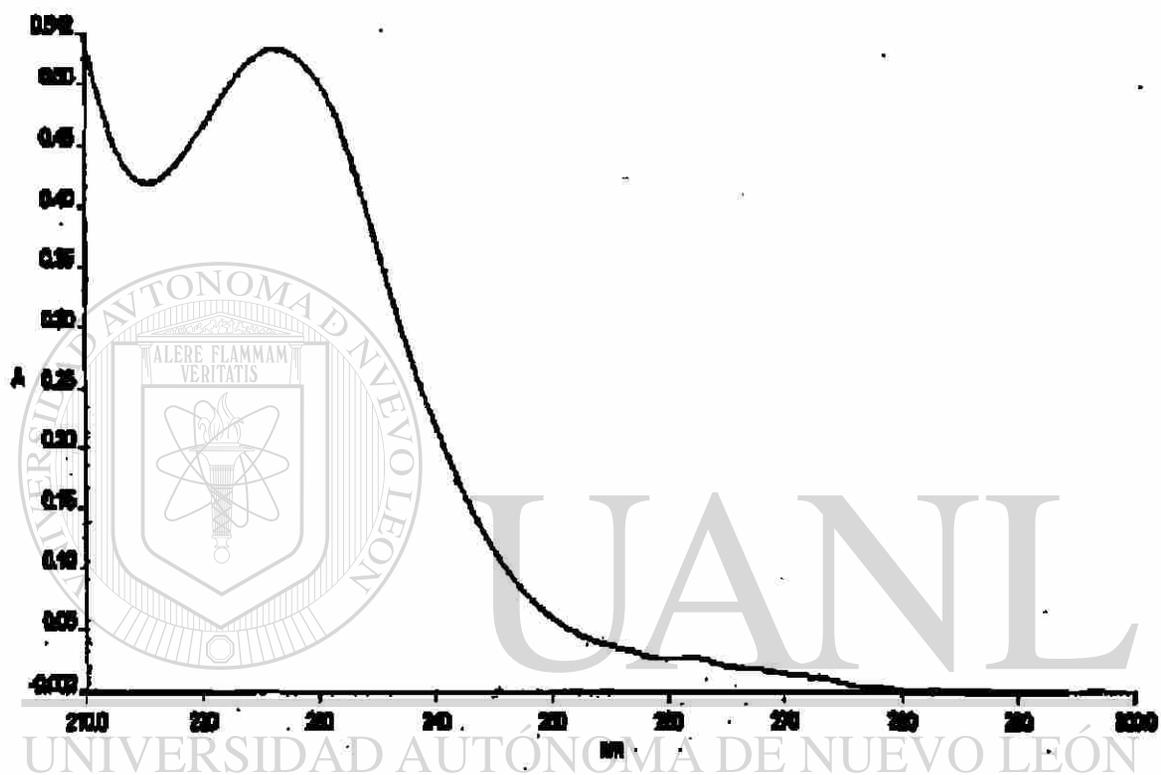
A	1663 $\text{cm}^{-1}$	C	1462 $\text{cm}^{-1}$
B	1555 $\text{cm}^{-1}$	D	1158 $\text{cm}^{-1}$



Los valores de números de onda del espectro de tabletas de Tolbutamida de marca Flusan, corresponden a los reportados en la literatura.<sup>47</sup>

---

## Espectro de Absorción Ultravioleta del Estándar de Tolbutamida



Longitud de onda reportada en literatura.<sup>47</sup>

**226 nm**

De acuerdo a que el valor de longitud de onda encontrado experimentalmente coincide con el reportado en la literatura se utilizó durante el desarrollo de ésta tesis.

