

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA

**COMPARACION DE LAS CINETICAS DE DISOLUCION DE GENERICOS  
DE GLIBENCLAMIDA DE PRODUCCION NACIONAL PARA DETERMINAR SU  
SIMILITUD EN BIODISPONIBILIDAD CON RESPECTO A LA PRESENTACION  
ORIGINAL.**

Informe de Tesis

Presentado por

WALTER ROMEO MANSILLA CORTEZ

Para optar al Título de

QUÍMICO

Guatemala, octubre del 2006

## INDICE

1	Resumen	1
2	Introducción	2
3	Antecedentes	3
4	Justificación	14
5	Objetivos	15
6	Hipótesis	16
7	Materiales y métodos	17
8	Resultados	21
9	Discusión de Resultados	28
10	Conclusiones	30
11	Recomendaciones	31
12	Referencias	32

**Agradecimientos:**

Agradezco a Dios el haberme dado tanto como he necesitado.

Agradezco a mis padres por todo el esfuerzo y la dedicación que han tenido con sus hijos.

A mis abuelos y tíos, quienes siempre me dieron su apoyo.

A la mujer que hace tiempo acompaña mi camino.

**Dedicatoria:**

Este trabajo y esta vida no serian nada sin  
mis Padres a quienes dedico mi vida y obra.

## ***JUNTA DIRECTIVA***

*Oscar Manuel Cóbar Pinto, Ph.D.*

*Decano*

*Licda. Jannette Sandoval Madrid de Cardona, M.A.*

*Secretaria*

*Licda. Lillian Raquel Irving Antillón, M.A.*

*Vocal I*

*Licda. Liliana Vides de Urizar*

*Vocal II*

*Licda. Beatriz Eugenia Batres de Jiménez*

*Vocal III*

*Br. Ángel Damián Reyes Valenzuela*

*Vocal IV*

*Br. Ángel Jacobo Conde Pereira*

*Vocal V*

## 1. RESUMEN

La glibenclamida es un fármaco hipoglucemiante de uso común en las personas con padecimientos de diabetes, tiene una acción sobre los niveles de glucosa en la sangre reduciéndolos hasta llevarlos a niveles considerados normales. De este fármaco se producen 7 formulaciones genéricas por distintas casas farmacéuticas en Guatemala y es sobre esas formulaciones que se trabajó la investigación. Se determinó si estos genéricos producidos en Guatemala cumplen con los requisitos de bioequivalencia al compararlos con la formulación original. Para llevar a cabo tal comparación se realizaron ensayos de disolución *in vitro* de los cuales se obtuvieron datos que permitieron crear y comparar graficas de cinética de disolución de los genéricos vs la formulación original. Los análisis y ensayos de disolución se realizaron según la metodología propuesta por *United States Pharmacopeia 27 (USP 27)*. Las muestras analizadas fueron seleccionadas de lotes de reciente fabricación. Los resultados obtenidos fueron muy variables en cuanto a las características de disolución de las formulaciones. Se encontró que tres muestras no cumplen con los requisitos de disolución propuestos por la USP y de las restantes 4 muestras, 3 cumplen con los requisitos de bioequivalencia especificados para los coeficientes F1 y F2. La tendencia al comparar los productos de distribución en salud pública y los productos formulados por farmacéuticas comerciales, es que los productos de farmacéuticas comerciales poseen una mejor disolución que sus homólogos de distribución en salud pública.

## 2. INTRODUCCIÓN

Los medicamentos genéricos han acaparado buena parte del mercado farmacéutico de Guatemala y existe siempre la duda sobre qué tan eficientes son comparándolos con los productos originales. En algunos casos pequeñas diferencias en la eficacia de éstos no son significativas, pero en el caso de la glibenclamida una pequeña diferencia puede ser muy riesgosa y tener resultados fatales debido a la acción que tiene sobre los niveles de glucosa en la sangre. Es por esta razón que se estudió la velocidad con que los genéricos de glibenclamida de producción nacional se disuelven, dejando biodisponible su principio activo después de ingerirlos. Esta cinética de disolución se ensayó *in vitro* en un equipo de disolución cumpliendo con la metodología propuesta por la *United States Pharmacopeia 27* (USP 27). Las muestras se cuantificaron por cromatografía líquida de alta resolución y los resultados obtenidos sirvieron para realizar una comparación estadística con la cinética del producto original utilizando los factores estadísticos F1 y F2 (factor de diferencia y similitud, respectivamente al comparar dos gráficas de cinética de disolución). Se esperaba encontrar diferencias significativas entre los genéricos de producción nacional al compararlos con el producto original.

### 3. ANTECEDENTES:

#### **Glibenclamida:**

Descripción: Polvo cristalino blanco o prácticamente blanco; funde alrededor de 170°C; el pK<sub>a</sub> es de 5.3. <sup>1</sup>

Solubilidad: Es escasamente soluble en agua o éter; un gramo se disuelve en 330 mL de alcohol o 36 mL de cloroformo. <sup>1</sup>

Usos: Es una droga hipoglucemiante del grupo de las sulfonilureas 200 veces mas potente que la *tolbutamida* en cuanto a la provocación de la liberación de insulina de los islotes pancreáticos. Es mas eficaz en la supresión de la hiperglucemia en ayunas que posprandial. Como la glipizida, es levemente diurética. Después de su introducción la glibenclamida se convirtió rápidamente la droga hipoglucemiante oral mas recetada en el mundo porque es tan eficaz como la tolbutamida pero se asocia con una menor incidencia de efectos adversos que la clorpropamida. <sup>1</sup>

Alrededor de un 90% de la droga oral se absorbe en el estomago vacío. El tiempo de absorción es de 1.5 a 2 horas. Los alimentos disminuyen la absorción y algunas fibras la reducen hasta un 50%. Aproximadamente el 97% se une a la albúmina plasmática como un anión ácido-débil y por lo tanto es susceptible al desplazamiento por parte de muchas drogas acidas-débiles. El volumen de distribución es de aproximadamente 0.16 L/Kg. La eliminación es por metabolismo hepático. La eliminación biliar del 50% indicada en la literatura promocional ocurre como un metabolito y esta droga no tiene ninguna ventaja clínica respecto a otras sulfonilureas en a insuficiencia renal o hepática. La vida media es de 1.5 a 5 horas. La duración del efecto es de 24 horas. Los comprimidos micronizados no son estrictamente bioequivalentes a los comprimidos no micronizados en cuanto al comienzo de su acción o vida media. <sup>1</sup>

#### **Ensayos de Disolución:**

Los análisis de disolución fueron mencionados por primera vez en la Farmacopea de los Estados USP (United States Pharmacopeia) XVII, y los análisis individuales fueron inicialmente cubiertos en detalle en la USP XVIII, esto para asegurarse



de cierto modo una relación proporcional entre la formulación y la disponibilidad de los medicamentos.<sup>2</sup>

Hasta años recientes, la prueba de disolución de un solo punto había sido utilizada para la evaluación de una formulación. En algunos casos, la prueba de disolución de un solo punto puede ser adecuada para estas evaluaciones, sin embargo en años recientes la FDA ha puesto mayor énfasis en la comparación de perfiles de disolución en el área de exenciones para la aprobación de nuevos productos (orientada a la biodisponibilidad de los mismos), y en la evaluación de cambios post-aprobación.<sup>2</sup>

## **A. Disolución**

**1. Definición.** Disolución es el proceso mediante el cual una sustancia sólida entra en un solvente para dar como resultado una solución, o simplemente es el proceso durante el cual una sustancia sólida se disuelve.<sup>10</sup> Farmacológicamente la disolución constituye la segunda etapa por la cual pasa un medicamento para ingresar al sistema circulatorio, durante la cual una droga forma una dispersión molecular acuosa dentro del organismo.

En farmacia definimos velocidad de la disolución, como la cantidad de fármaco que se disuelve por una unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfase líquida/sólida, la temperatura y la composición del solvente.<sup>6</sup>

### **2. Factores que influyen en la disolución de formas farmacéuticas sólidas.**

- Características físicas de las formas farmacéuticas sólidas.
- Capacidad de humectación de la forma farmacéutica.
- Capacidad de penetración en el medio de disolución.
- Proceso de hinchazón.
- Desintegración.
- Disgregación.
- Propiedades físico-químicas del fármaco.<sup>6</sup>

**3. Sistema de clasificación biofarmacéutica.** El sistema de clasificación biofarmacéutica BCS (por sus siglas en inglés) es una herramienta científica para clasificar

sustancias medicinales, basado en su solubilidad y permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución de un medicamento, las BCS toman en cuenta los tres factores mayoritarios que gobiernan la velocidad y alcance de la absorción de la droga desde la forma de dosificación oral de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. Acorde con las BCS, los medicamentos se clasifican como sigue<sup>2</sup>:

Clase 1 : Alta Solubilidad – Alta Permeabilidad

Clase 2 : Baja Solubilidad – Alta Permeabilidad

Clase 3: Alta Solubilidad - Baja Permeabilidad

Clase 4: Baja Solubilidad – Baja Permeabilidad

Solubilidad: El tipo de solubilidad, está basado en la dosis con mayor potencia de un producto de liberación inmediata que está sujeta a las excepciones. Un principio activo es considerado altamente soluble cuando la dosis con mayor potencia es soluble en 250 ml o menos, de un medio acuoso bajo el rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250 ml se deriva de los protocolos de estudios típicos de bioequivalencia que prescriben la administración de un medicamento a hombres voluntarios con un vaso de agua (cerca de 8 onzas).<sup>2</sup>

Permeabilidad: La permeabilidad indirectamente está basada en el grado de absorción (fracción de la dosis absorbida, no bioequivalencia sistémica) de un medicamento en humanos y directamente en la velocidad de transferencia de masa a través de una membrana intestinal humana. Alternativamente, se utilizan sistemas no humanos, capaces de predecir el grado de absorción de una droga en humanos (ej. Métodos de cultivos de células epiteliales *in vitro*). En la ausencia de evidencia que sugiera inestabilidad en el tracto gastrointestinal, un medicamento se considera altamente permeable cuando se ha determinado que el grado de absorción en humanos es del 90% o más de una dosis administrada basada en una determinación de balance de masas o en una dosis intravenosa de referencia.<sup>2</sup>

Disolución: Un medicamento de liberación inmediata es considerado de disolución rápida cuando no menos del 85% de la cantidad etiquetada del principio activo se disuelve dentro de los primeros 30 minutos, utilizando el Aparato I USP a 100 revoluciones/minuto (o Aparato II a 50 rpm) en un volumen de 900 ml en cada uno de los siguientes medios: (1)

HCl 0.1N o Fluido Gástrico Simulado USP sin enzimas; (2) buffer 4.5; y (3) buffer pH 6.8 de Fluido Intestinal Simulado USP sin enzimas.<sup>2</sup>

**4. Test de disolución.** El ensayo más utilizado para determinar la velocidad de liberación de productos farmacéuticos es el ensayo de disolución *in vitro*. Este es utilizado tanto en la industria farmacéutica como por las agencias reguladoras para asegurar la calidad de los productos medicinales<sup>8</sup>.

El ensayo de disolución es una prueba físico-química que evalúa la cantidad de droga disuelta en un medio específico, bajo condiciones estandarizadas durante un período de tiempo determinado<sup>10</sup>.

Para realizar un ensayo de disolución se necesita lo siguiente:

- aparato de disolución:

Este consta de:

- Baño de agua de temperatura regulable la cual generalmente se encuentra a 37 °C.
- Vasos de disolución que están sumergidos hasta  $\frac{3}{4}$  de la altura en el baño de agua; estos pueden ser 6 o 12 dependiendo del equipo.
- Paletas o canastas de agitación, estas son pines que van sumergidos en el medio de disolución colocado en los vasos de disolución y se encargan de simular el movimiento peristáltico del estomago, se diferencian porque el pin llamado paleta es un pin con una aspa en el extremo que genera movimiento dentro del vaso de disolución al girar sobre su eje mas largo; es usado en la disolución de tabletas. El pin canasta encierra la muestra en una canastilla colocada en el extremo sumergido y tiene un movimiento de giro sobre su eje mas largo, es usado para disolver capsulas.<sup>10</sup>

- medio de disolución.

Este es el líquido en el cual se disolverá la muestra, se coloca dentro de los vasos de disolución y es agitado por los pines. Su temperatura debe de ser 37 °C, existen muchos tipos de medios de disolución y estos se seleccionan de acuerdo al ambiente en el cual se espera que se disuelva la muestra *in vivo*; existen buffers de pH entre 1 y 7.8 y fluidos gástricos simulados.<sup>10</sup>

- Muestras a disolver.

Son las muestras sujetas al estudio, deben de ser no menos de 6 por lote a ensayar, se colocan en el medio de disolución y se agitan con los pines por un tiempo establecido y a una velocidad establecida de revoluciones por minuto de giro de los pines.<sup>10</sup>

- Equipo analítico cuantitativo.

Que puede ser un espectrofotómetro Uv-Vis, cromatografía líquida de alta resolución, cromatografía de gases etc.

Las pruebas de disolución son de importancia para:

- Ser un indicador del desempeño “*in vivo*”.
- Una prueba de control de calidad que provee evidencia sobre la consistencia física del producto y el proceso de fabricación.
- Una herramienta de aseguramiento de calidad en la evaluación de lote a lote.
- Las primeras etapas del desarrollo del producto y de su formulación. Ayuda en la selección de la formulación más deseable para desarrollo.
- Probar la estabilidad del producto.
- Facilitar la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post-aprobación del producto.
- Permitir a las entidades regulatorias a tomar la decisión de aprobar cambios menores en la formulación y procesos de fabricación.
- Requisito regulatorio en las pruebas de evaluación de formas farmacéuticas sólidas.<sup>6</sup>

Dos objetivos en el desarrollo de un ensayo de disolución *in vitro* deben demostrarse:

- Que la liberación del medicamento a partir de la forma farmacéutica es lo más cercano posible al 100%.

- Que la razón de la liberación del medicamento es uniforme de lote a lote y es la misma, que la razón de liberación que los lotes que se han probado son biodisponibles y clínicamente efectivos.<sup>10</sup>

**5. Especificaciones para las pruebas de disolución.** Las especificaciones de la disolución *in vitro* se establecen para asegurar la consistencia lote a lote y señalar los problemas potenciales con la biodisponibilidad *in vivo*. Para un producto, las especificaciones de disolución deben estar basadas en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollo del medicamento y el desempeño *in vivo* de los test apropiados hacia esos lotes. En el caso de los productos genéricos, las especificaciones de la disolución son generalmente las mismas que las drogas de referencia.<sup>2</sup>

Existen tres categorías en las especificaciones de los test de disolución para medicamentos de liberación inmediata:

- Especificaciones de un solo punto
  - Como un test de rutina para el control de la calidad (para medicamentos altamente solubles y de rápida disolución).
- Especificaciones de dos puntos
  - Como test de rutina para el control de calidad de cierto tipo de productos (ej. disolución lenta o medicamentos poco solubles en agua como la Glibenclamida).<sup>6</sup>
- Comparación de los perfiles de disolución
  - Para productos aceptados bajo cambios SUPAC (cambios en la escala del tamaño de lotes de un mismo producto farmacéutico).
  - Para hacer excepciones de bioequivalencia de productos con menor potencia de dosificación.
  - Para hacer otras excepciones y relaciones de los requerimientos de bioequivalencia (*in vivo/in vitro*)
  - Establecer las condiciones óptimas de disolución *in vitro*, de un producto.<sup>2</sup>

Las variables más importantes a considerar para establecer las condiciones de disolución son <sup>6</sup>:

- Selección del aparato de disolución.
- Selección del volumen y medio de disolución.
- Selección de la velocidad de agitación.
- Temperatura (37°C).
- Duración de la prueba.
- Perfiles de disolución.
- Especificaciones y límites de aceptación.
- Selección y validación del método analítico.

a. Equipos. Los métodos más utilizados en los test de disolución son (1) el método de canasta (Aparato 1) y (2) el método de paletas (Aparato 2). Los métodos de canasta y paletas son simples, robustos, bien estandarizados, y utilizados en todo el mundo. Estos métodos son suficientemente flexibles para permitir análisis de disolución para una variedad de medicamentos. Por estas razones, los métodos de disolución descritos en la U.S. Farmacopea (USP), Aparato 1 y Aparato 2, pueden ser utilizados a menos que se muestren insatisfactorios. Los procedimientos de disolución *in vitro*, como los cilindros oscilantes (Aparato 3) y las celdas de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP, pueden ser utilizados, si es necesario. Debido a la diversidad de variables biológicas y de formulación, y la naturaleza evolutiva del conocimiento en esta área, tal vez sea necesario realizar diversas modificaciones para obtener adecuadas correlaciones *in vivo* con datos de liberación *in vitro*.<sup>2</sup>

b. Medio de disolución. Los análisis de disolución deben llevarse a cabo bajo condiciones fisiológicas, mientras sea posible. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento *in vivo* del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características físico-químicas del producto medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.<sup>10</sup>

El volumen del medio de disolución es generalmente 500, 900 o 1000 mL. Estas condiciones son deseables pero no obligatorias. Un medio acuoso con un rango de pH entre 1.2-6.8 (potencia iónica de los buffers igual que los de la USP) deben utilizarse. Para simular el fluido intestinal (SIF), un medio de disolución de un pH 6.8 podría ser empleado. Un pH más elevado debe ser justificado según caso por caso y, en general, no debe exceder un pH de 8.0.

Todos los análisis de disolución para formas de liberación inmediata deben realizarse a  $37\pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Los métodos de canasta y paletas pueden ser usados para ejecutar los test de disolución bajo condiciones en varios medios. <sup>2</sup>

c. Agitación. En general, deben mantenerse condiciones suaves de agitación durante el análisis de disolución para permitir la diseminación máxima del polvo y detectar productos con pobre desempeño *in vivo*. Utilizando el método de canasta la velocidad de agitación es de 50 a 100 rpm; con el método de paletas, esta es 50-75 rpm. <sup>10</sup>

d. Tiempo. El tiempo del ensayo generalmente varía entre 30 y 60 minutos. Los tiempos de disolución y especificaciones usualmente son establecidas con base en una evaluación de perfiles de disolución. Las especificaciones típicas para la cantidad de agente activo disuelto, expresado como un porcentaje del contenido etiquetado (Q) están en los rangos de 70 a 80% Q disuelto. <sup>6</sup>

## **B. Perfiles de disolución**

Hasta hace poco tiempo, el test de disolución de un solo punto había sido utilizado para evaluar cambios post aprobaciones, como (1) aumento del tamaño, (2) cambios en el sitio de fabricación, (3) cambios en los componentes o en la composición, y (4) cambios en el proceso y/o equipos. Un cambio del producto también aplica a disminuir la dosis de un producto previamente aprobado. En la presencia de cambios menores, la disolución de un solo punto pueden ser adecuado para asegurar que no existe cambios en la calidad y características del producto. Para mayores cambios, la comparación de perfiles de disolución bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del cambio son recomendados. Los perfiles de disolución son considerados iguales en virtud de la totalidad

de los perfiles y la similaridad de cada punto muestral en el tiempo de disolución. La comparación de los perfiles de disolución puede llevarse a cabo utilizando un modelo independiente o modelos dependientes.<sup>10</sup>

### **Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud.**

- Un modelo de acercamiento independiente utiliza el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia, f1, es el porcentaje de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

$$f1 = \{ [\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] * 100$$

- donde n es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t, y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t. Idealmente, un valor de cero para f1 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 0 y 15 para f1 es considerado aceptable.<sup>7</sup>

$$f2 = 50 * \{ \log[1 + 1/n \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2]^{0.5} * 100 \}$$

- LOG = Logaritmo de base 10
  - n = numero de tiempos de muestreo
  - $\sum_{t=1}^n$  = suma de todos los puntos
  - $R_t$  = disolución promedio de la referencia a cada tiempo de muestreo t
  - $T_t$  = disolución promedio del producto de prueba a cada tiempo de muestreo t
- El factor de similitud, f2, es inversamente proporcional a el promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determina la cercanía de los dos perfiles.



- Un valor de cien para  $f_2$  indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 50 y 100 para  $f_2$  es considerado aceptable,
- El factor de similitud  $f_2$  es el procedimiento que se usa más comúnmente para la comparación de los perfiles de disolución

A continuación se presenta un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

- I. Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno) de los productos analizado y de referencia.
- II. Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) utilizando las ecuaciones.
- III. Para que las curvas se consideren similares los valores de  $f_1$  deben estar cercanos a 0 y los valores de  $f_2$  deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de  $f_1$  abajo de 15 (0-15) y valores de  $f_2$  mayores a 50 (50-100) aseguran similitud o equivalencia de las dos curvas y, así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia.<sup>2</sup>

Este método de modelo independiente es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres o cuatro tiempos de disolución. Como sugerencia más allá de los acercamientos generales, también deben ser consideradas las siguientes recomendaciones:

- Las medidas de los lotes analizado y el de referencia se deben tomar exactamente bajo las mismas condiciones. Los puntos en los tiempos de disolución para ambos perfiles deben ser los mismos (ej. 15, 30, 45, 60 minutos). El lote utilizado como referencia debe ser de recientemente fabricación.

- Solamente se considera una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.
- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en los tiempos tempranos (ej, 15 minutos) no deben ser mayores al 20% y los otros puntos no deben de ser mayores del 10%.<sup>2</sup>

#### 4. JUSTIFICACIÓN:

El efecto que una droga de uso oral tenga en el organismo está determinado por varios factores que van desde la biodisponibilidad que ésta tenga al ingerirse, hasta la permeabilidad que tengan las células a esta droga. Sin embargo uno de los factores que más se busca en un producto de consumo oral es que pueda liberar su principio activo de una forma establecida y siguiendo un “cronograma de liberación”, con ésto se hace referencia a que la droga tenga cierta cantidad biodisponible en un tiempo determinado.

Lo anteriormente descrito permite tener otra perspectiva de lo que se desea en un producto genérico, el cual además de tener la cantidad indicada del principio activo, debe liberarlo de una forma similar al producto original para poder tener el mismo efecto terapéutico. Observando ésto, se puede inferir que en un producto tan delicado como un hipoglicemiante oral es necesario contar con la información de la velocidad de liberación del principio activo, ya que una liberación demasiado lenta o demasiado rápida puede tener efectos muy significativos en la salud o la vida de las personas que lo ingieren. Una liberación muy rápida puede tener como consecuencias una baja en los niveles de glucosa en sangre peligrosa y una liberación muy lenta puede permitir que los niveles de glucosa en sangre sean muy altos y en cualquiera de los casos se pone en riesgo la salud del paciente.

Tomando en consideración el auge que tienen los genéricos en el mercado guatemalteco y el hecho de que los genéricos no poseen exactamente la misma formulación o proceso de fabricación que el producto original; sabiendo que un simple factor como la compresión de una tableta o el tamaño de partícula del principio activo pueden afectar las propiedades físicas de una formulación es necesario realizar estudios comparativos para poder determinar la eficacia de los productos farmacéuticos de tipo genérico.

Por tal razón se considera importante la realización del presente estudio ya que los resultados que se encuentren podrán servir de referencia para la prescripción de genéricos de glibenclamida sin riesgo de alteraciones en el efecto terapéutico.

## 5. OBJETIVOS:

### 5.1 General:

Establecer mediante la comparación de las cinéticas de disolución la similitud o bioequivalencia *in vitro* de genéricos de glibenclamida fabricados por laboratorios farmacéuticos nacionales con el producto original, el cual posee biodisponibilidad específica.

### 5.2 Específicos:

- 5.2.1 Obtener mediante ensayos de disolución aplicados a muestras de tabletas de glibenclamida datos que permitan la elaboración de los perfiles o curvas de disolución respectivas.
- 5.2.2 Determinar mediante el cálculo de los valores del factor de diferencia F1 y factor de similitud F2 si las muestras de genéricos de glibenclamida tienen similares curvas de disolución o son bioequivalentes *in vitro* del producto original.
- 5.2.3 Establecer si existe diferencia entre las velocidades de disolución de genéricos de glibenclamida de marca y los genéricos fabricados para el sector salud pública.

## 6. HIPÓTESIS:

Los genéricos de glibenclamida de producción nacional de casas farmacéuticas registradas y de producción maquilada para el área salud pública tienen velocidades de disolución más lenta que el producto original.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS:

### 7.1 Universo y muestra:

#### 7.1.1 Universo:

Este lo comprenden todos los productos farmacéuticos comerciales registrados en Guatemala que tienen como activo glibenclamida y su presentación es en tabletas.

#### 7.1.2 Muestra:

Comprendida por los productos farmacéuticos comerciales registrados en Guatemala que tienen como activo glibenclamida, su presentación es en tabletas y que son producidos por empresas farmacéuticas guatemaltecas.

Las empresas guatemaltecas con registro para formular genéricos de glibenclamida son siete, cuatro empresas privadas de marca comercial y tres empresas producen para el sector salud pública. La cantidad de muestras necesarias para realizar el estudio son doce por cada empresa.

#### Diseño de muestreo:

Se establece un muestreo de *Juicio* mediante el cual se seleccionan las doce muestras a estudiar de cada empresa farmacéutica de un lote de producción reciente en el cual no debe haber transcurrido más del 30 % de su vida de anaquel al momento del estudio; está para garantizar que factores externos no afecten los resultados.

### 7.2 Materiales:

#### 7.2.1 Equipo:

7.2.1.1 Cromatógrafo líquido de alta resolución Hewlett Packard 1100 series.

7.2.1.2 Balanza analítica.

7.2.1.3 Equipo para filtración de solventes.

7.2.1.4 Disolutor Perkin Elmer.

7.2.1.5 Estufa con agitación magnética.

### 7.2.2 Cristalería:

7.2.2.1	Vasos de disolución	6
7.2.2.2	Balones aforados de 100 mL	20
7.2.2.3	Piptetas volumétricas de 10 mL	10
7.2.2.4	Beakers de 250 mL	10
7.2.2.5	Equipo de filtración de solventes milipore	1
7.2.2.6	Balones aforados de 1 L	4
7.2.2.7	Balones aforados de 5 L	1
7.2.2.8	Tubos de ensayo de 30 mL	50

### 7.2.3 Reactivos:

7.2.3.1	Fosfato monobásico de potasio grado analítico.
7.2.3.2	Ácido fosforico grado reactivo.
7.2.3.3	Agua grado HPLC.
7.2.3.4	Metanol grado HPLC.
7.2.3.5	Heptanosulfonato de potasio grado analítico.

## 7.3 Métodos:

7.3.1 Disolución y análisis de tabletas de glibenclamida según *Oficial Monographs USP 27 pp 781-782*.<sup>9</sup>

7.3.2 Análisis estadístico de los resultados: este se llevará a cabo según las recomendaciones de Sirisuth, N.<sup>8</sup> estas se detallan a continuación:

- Cantidad de muestras por lote de estudio = 12.
- Cantidad de alícuotas del medio de disolución colectadas en distintos tiempos del proceso de disolución: no menos de 5.
- Parámetros a cumplir de cada set de muestras tomadas al tiempo t: el coeficiente porcentual de variación no debe ser superior a 5.

- Para los cálculos de porcentajes disueltos se usará la media de los resultados obtenidos en ese punto de tiempo.
- La similitud o diferencia entre los resultados de las curvas se calcula a partir de las ecuaciones F1 y F2.

a. **Media:** es la suma de todos los valores dividido entre el número de valores:

$$X = \frac{\sum x_a}{N}$$

b. **Varianza:** se denota como  $s^2$ . La varianza de un conjunto de valores  $n$  observados que poseen una media  $x$  es la suma de las desviaciones cuadradas dividido entre  $n-1$ , y es una media de la dispersión de los datos:

$$s^2 = \frac{\sum (x_1 - X)^2}{n-1}$$

c. **Desviación estándar (s):** se define como la raíz cuadrada positiva de la varianza.

$$s = \sqrt{s^2}$$

d. **Coefficiente porcentual de variación:** definido como el cociente de la desviación estándar partido el promedio multiplicado por cien.

$$CV = (s/X)*100$$

e. **Regresión lineal:** En el estudio de la relación funcional entre dos variables poblacionales, una variable  $X$ , llamada independiente, explicativa o de predicción y una variable  $Y$ , llamada dependiente o variable respuesta, presenta la siguiente notación:



$$Y = a + b X$$

Donde:

“a” es el valor de la ordenada donde la línea de regresión se intercepta con el eje Y. “b” es el coeficiente de regresión poblacional (pendiente de la línea recta)

Suposiciones de la regresión lineal.

1. Los valores de la variable independiente X son fijos, medidos sin error.
2. La variable Y es aleatoria
3. Para cada valor de X, existe una distribución normal de valores de Y (subpoblaciones Y)
4. Las variancias de las subpoblaciones Y son todas iguales.
5. Todas las medias de las subpoblaciones de Y están sobre la recta.
6. Los valores de Y están normalmente distribuidos y son estadísticamente independientes.

Estimación de la ecuación de regresión lineal.

Consiste en determinar los valores de "a" y "b" a partir de la muestra, es decir, encontrar los valores de a y b con los datos observados de la muestra. El método de estimación es el de Mínimos Cuadrados.

f. Coeficiente de correlación  $R^2$ :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum e^2}{\sum (Y - \bar{y})^2}$$

## 8. RESULTADOS

Las tablas del No. 1 al No. 8 presentan los resultados obtenidos, expresados en áreas, de los análisis cromatográficos realizados a las muestras bajo ensayo de disolución. A cada una de las muestras se le realizaron 5 análisis, uno por cada tiempo en que se tomo una alícuota; siendo 12 las muestras estudiadas de cada empresa farmacéutica se obtuvieron 12 resultados para cada tiempo haciendo necesario obtener un valor medio de estos resultados para poder graficar un perfil de disolución. Para cada grupo de resultados obtenidos a un tiempo X se aplicaron criterios estadísticos según se describe en 7.3.2 incisos a, c y d.

La tabla No. 9 se calculo con base al promedio de áreas obtenidas para cada tiempo X de cada empresa farmacéutica, así la empresa farmacéutica No. 1 tiene un promedio para todas las muestras analizadas al tiempo 15 min. de este promedio se calculo la concentración que tenia la muestra a ese tiempo y de igual forma se procedió con todos los tiempos muestreados de cada empresa en particular. De las concentraciones obtenidas se calculo el porcentaje disuelto para cada tiempo como lo muestra la tabla No. 10.

En la tabla No. 11 se pueden observar los valores de F1 y F2 obtenidos de contrastar los valores de % de disolución a cada tiempo X de cada empresa farmacéutica con los valores obtenidos del análisis del producto de referencia mediante las ecuaciones descritas en la pagina 13.

La tabla No. 12 describe que productos son bioequivalentes y que productos no son bioequivalentes al producto original de acuerdo a los establecido en la pagina No. 13 y 14 como criterios de aceptación de los resultados de F1 y F2.

La gráfica No. 1 compara los perfiles de disolución de cada una de las muestras estudiadas. Estos perfiles se elaboraron contrastando para cada tiempo el porcentaje que se había disuelto de las muestras. Los rangos arriba o abajo del 100% están permitidos en un 10% por la USP.

<b>Tabla No. 1</b>					
<b>RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE REFERENCIA AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS</b>					
<b>TIEMPO min. =</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>MUESTRA #</b>					
1	1451.65	1893.93	2161.71	2188.24	2262.1
2	1366.59	1950.07	2206.75	2244.92	2318.17
3	1335.15	1916.67	2119.99	2205.96	2252.45
4	1307.34	1841.07	2097.94	2240.32	2275.21
5	1415.2	1878.09	2152.22	2271.97	2229.66
6	1390.49	1913.25	2180.25	2244.1	2182.41
7	1384.6	1901.36	2157.25	2171.68	2270.1
8	1347.58	1954.39	2198.34	2250.03	2309.04
9	1366.45	1928.36	2140.02	2199.98	2244.73
10	1406.21	1960.82	2097.54	2237.42	2281.44
11	1397.19	1942.77	2143.98	2264.69	2230.4
12	1411.89	1920.73	2179.71	2251.33	2177.59
<b>PROMEDIO =</b>	<b>1381.7</b>	<b>1916.79</b>	<b>2152.98</b>	<b>2230.89</b>	<b>2252.775</b>
Desviación Estándar	<b>39.51</b>	<b>34.76</b>	<b>35.60</b>	<b>31.65</b>	<b>43.55</b>
Coefficiente de variación	<b>2.86</b>	<b>1.81</b>	<b>1.65</b>	<b>1.42</b>	<b>1.93</b>

<b>Tabla No. 2</b>					
<b>RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LA EMPRESA FARMACÉUTICA No.1 AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS</b>					
<b>TIEMPO min. =</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>MUESTRA #</b>					
1	754.36	1020.93	1247.69	1328.89	1357.36
2	767.59	1102.38	1254.52	1402.16	1421.07
3	711.15	1084.33	1296.35	1385.69	1435.47
4	702.48	1042.54	1271.25	1372.21	1479.36
5	764.36	1039.87	1206.28	1368.45	1404.11
6	766.49	1046.69	1244.95	1412.39	1457.36
7	752.6	1028.13	1262.07	1385.79	1474.39
8	748.58	1077.66	1236.54	1347.93	1455.92
9	742.45	1049.09	1289.36	1369.67	1396.84
10	774.21	1074.58	1254.26	1348.59	1407.48
11	752.3	1063.21	1246.78	1338.21	1389.27
12	744.87	1042.35	1261.83	1383.77	1423.63
<b>PROMEDIO =</b>	<b>748.453</b>	<b>1055.98</b>	<b>1255.99</b>	<b>1370.31</b>	<b>1425.1883</b>
Desviación Estándar	<b>21.80</b>	<b>24.47</b>	<b>23.70</b>	<b>25.53</b>	<b>36.82</b>
Coefficiente de variación	<b>2.91</b>	<b>2.32</b>	<b>1.89</b>	<b>1.86</b>	<b>2.58</b>

<b>Tabla No. 3</b>					
<b>RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LA EMPRESA FARMACÉUTICA No. 2 AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS</b>					
<b>TIEMPO min. =</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>MUESTRA #</b>					
1	1104.36	1680.93	1897.69	1998.89	2035.36
2	1127.59	1762.38	1904.52	2072.16	2099.07
3	1056.15	1744.33	1946.35	2055.69	2113.47
4	1052.48	1702.54	1921.25	2042.21	2157.36
5	1124.36	1699.87	1856.28	2038.45	2082.11
6	1111.49	1706.69	1894.95	2082.39	2135.36
7	1102.6	1688.13	1912.07	2055.79	2152.39
8	1108.58	1737.66	1886.54	2017.93	2133.92
9	1087.45	1709.09	1939.36	2039.67	2074.84
10	1124.21	1734.58	1904.26	2018.59	2085.48
11	1112.3	1723.21	1896.78	2008.21	2067.27
12	1089.87	1702.35	1911.83	2053.77	2101.63
<b>PROMEDIO =</b>	<b>1100.12</b>	<b>1715.98</b>	<b>1905.99</b>	<b>2040.31</b>	<b>2103.1883</b>
<b>Desviación Estándar</b>	<b>24.80</b>	<b>24.47</b>	<b>23.70</b>	<b>25.53</b>	<b>36.82</b>
<b>Coefficiente de variación</b>	<b>2.25</b>	<b>1.43</b>	<b>1.24</b>	<b>1.25</b>	<b>1.75</b>

<b>Tabla No. 4</b>					
<b>RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LA EMPRESA FARMACÉUTICA No.3 AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS</b>					
<b>TIEMPO min. =</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>MUESTRA #</b>					
1	1062.36	2030.93	2161.69	2209.89	2249.36
2	1085.59	2112.38	2168.52	2283.16	2313.07
3	1014.15	2094.33	2210.35	2266.69	2327.47
4	1010.48	2052.54	2185.25	2253.21	2371.36
5	1082.36	2049.87	2120.28	2249.45	2296.11
6	1069.49	2056.69	2158.95	2293.39	2349.36
7	1060.6	2038.13	2176.07	2266.79	2366.39
8	1066.58	2087.66	2150.54	2228.93	2347.92
9	1045.45	2059.09	2203.36	2250.67	2288.84
10	1082.21	2084.58	2168.26	2229.59	2299.48
11	1070.3	2073.21	2160.78	2219.21	2281.27
12	1047.87	2052.35	2175.83	2264.77	2315.63
<b>PROMEDIO =</b>	<b>1058.12</b>	<b>2065.98</b>	<b>2169.99</b>	<b>2251.31</b>	<b>2317.1883</b>
<b>Desviación Estándar</b>	<b>24.80</b>	<b>24.47</b>	<b>23.70</b>	<b>25.53</b>	<b>36.82</b>
<b>Coefficiente de variación</b>	<b>2.34</b>	<b>1.18</b>	<b>1.09</b>	<b>1.13</b>	<b>1.59</b>

Tabla No. 5

<b>RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LA EMPRESA FARMACÉUTICA No.4 AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS</b>					
<b>TIEMPO min. =</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>MUESTRA #</b>					
1	545.36	676.93	961.69	1109.89	1149.36
2	568.59	741.25	968.52	1183.16	1213.07
3	539.25	740.33	1010.35	1166.69	1227.47
4	511.78	698.54	985.25	1153.21	1271.36
5	565.36	695.87	920.28	1149.45	1196.11
6	552.49	702.69	958.95	1193.39	1249.36
7	543.6	684.13	976.07	1166.79	1221.25
8	549.58	733.66	950.54	1128.93	1247.92
9	528.45	705.09	1003.36	1150.67	1188.84
10	535.47	730.58	968.26	1129.59	1199.48
11	553.3	719.21	960.78	1119.21	1181.27
12	530.87	698.35	975.83	1164.77	1215.63
<b>PROMEDIO =</b>	<b>543.675</b>	<b>710.553</b>	<b>969.99</b>	<b>1151.31</b>	<b>1213.4267</b>
Desviación Estándar	<b>15.95</b>	<b>21.88</b>	<b>23.70</b>	<b>25.53</b>	<b>33.49</b>
Coefficiente de variación	<b>2.93</b>	<b>3.08</b>	<b>2.44</b>	<b>2.22</b>	<b>2.76</b>

Tabla No. 6

<b>RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LA EMPRESA FARMACÉUTICA No.5 AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS</b>					
<b>TIEMPO min. =</b>	<b>15</b>	<b>30</b>	<b>45</b>	<b>60</b>	<b>90</b>
<b>MUESTRA #</b>					
1	672.72	700.93	836.69	872.89	914.32
2	695.95	765.25	843.52	946.16	939.07
3	666.61	764.33	885.35	929.69	953.47
4	639.14	722.54	860.25	916.21	997.36
5	692.72	719.87	795.28	912.45	922.11
6	679.85	726.69	833.95	956.39	975.36
7	670.96	708.13	851.07	929.79	947.25
8	676.94	757.66	825.54	891.93	926.82
9	655.81	729.09	878.36	913.67	914.84
10	662.83	754.58	843.26	892.59	925.48
11	680.66	743.21	835.78	882.21	907.27
12	658.23	722.35	850.83	927.77	941.63
<b>PROMEDIO =</b>	<b>671.035</b>	<b>734.553</b>	<b>844.99</b>	<b>914.313</b>	<b>938.74833</b>
Desviación Estándar	<b>15.95</b>	<b>21.88</b>	<b>23.70</b>	<b>25.53</b>	<b>26.68</b>
Coefficiente de variación	<b>2.38</b>	<b>2.98</b>	<b>2.80</b>	<b>2.79</b>	<b>2.84</b>

Tabla No. 7					
RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LA EMPRESA FARMACÉUTICA No.6 AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS					
TIEMPO min. =	15	30	45	60	90
MUESTRA #					
1	856.72	1280.93	2036.69	2072.89	2114.32
2	879.95	1345.25	2043.52	2146.16	2139.07
3	850.61	1344.33	2085.35	2129.69	2153.47
4	823.14	1302.54	2060.25	2116.21	2197.36
5	876.72	1299.87	1995.28	2112.45	2122.11
6	863.85	1306.69	2033.95	2156.39	2175.36
7	854.96	1288.13	2051.07	2129.79	2147.25
8	860.94	1337.66	2025.54	2091.93	2126.82
9	839.81	1309.09	2078.36	2113.67	2114.84
10	846.83	1334.58	2043.26	2092.59	2125.48
11	864.66	1323.21	2035.78	2082.21	2107.27
12	842.23	1302.35	2050.83	2127.77	2141.63
<b>PROMEDIO =</b>	<b>855.035</b>	<b>1314.55</b>	<b>2044.99</b>	<b>2114.31</b>	<b>2138.7483</b>
Desviación Estándar	<b>15.95</b>	<b>21.88</b>	<b>23.70</b>	<b>25.53</b>	<b>26.68</b>
Coefficiente de variación	<b>1.87</b>	<b>1.66</b>	<b>1.16</b>	<b>1.21</b>	<b>1.25</b>

Tabla No. 8					
RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS MUESTRAS DE LA EMPRESA FARMACÉUTICA No.7 AL TIEMPO t, EXPRESADO EN ÁREAS					
TIEMPO min. =	15	30	45	60	90
MUESTRA #					
1	1260.72	1775.93	2078.69	2119.89	2137.32
2	1283.95	1840.25	2085.52	2193.16	2162.07
3	1254.61	1839.33	2127.35	2176.69	2176.47
4	1227.14	1797.54	2102.25	2163.21	2220.36
5	1280.72	1794.87	2037.28	2159.45	2145.11
6	1267.85	1801.69	2075.95	2203.39	2198.36
7	1258.96	1783.13	2093.07	2176.79	2170.25
8	1264.94	1832.66	2067.54	2138.93	2149.82
9	1243.81	1804.09	2120.36	2160.67	2137.84
10	1250.83	1829.58	2085.26	2139.59	2148.48
11	1268.66	1818.21	2077.78	2129.21	2130.27
12	1246.23	1797.35	2092.83	2174.77	2164.63
<b>PROMEDIO =</b>	<b>1259.04</b>	<b>1809.55</b>	<b>2086.99</b>	<b>2161.31</b>	<b>2161.7483</b>
Desviación Estándar	<b>15.95</b>	<b>21.88</b>	<b>23.70</b>	<b>25.53</b>	<b>26.68</b>
Coefficiente de variación	<b>1.27</b>	<b>1.21</b>	<b>1.14</b>	<b>1.18</b>	<b>1.23</b>

**Tabla No. 9**

**CONCENTRACION DE LAS MUESTRAS EXPRESADAS EN mg/mL AL TIEMPO t, CALCULADAS CON BASE EN LOS PROMEDIOS DE LAS AREAS DE LAS 12 MUESTRAS DE CADA EMPRESA FARMACEUTICA**

TIEMPO min =	15	30	45	60	90
Conc. EF Ref.	0.005909	0.008198	0.009208	0.009541	0.009635
Conc. EF No.1	0.003201	0.004516	0.005372	0.005860	0.006095
Conc. EF No.2	0.004705	0.007339	0.008151	0.008726	0.008995
Conc. EF No.3	0.004525	0.008836	0.009280	0.009628	0.009910
Conc. EF No.4	0.002325	0.003039	0.004148	0.004924	0.005189
Conc. EF No.5	0.002870	0.003141	0.003614	0.003910	0.004015
Conc. EF No.6	0.003657	0.005622	0.008746	0.009042	0.009147
Conc. EF No.7	0.005385	0.007739	0.008925	0.009243	0.009245

**Tabla No. 10**

**% DISUELTO DE LAS MUESTRAS AL TIEMPO t**

TIEMPO min =	15	30	45	60	90
% Dis. EF Ref.	59.09	83.16	94.90	100.07	102.92
% Dis. EF No.1	32.01	45.80	55.26	61.22	64.74
% Dis. EF No.2	47.05	74.33	83.92	91.30	95.73
% Dis. EF No.3	45.25	89.26	95.48	100.81	105.55
% Dis. EF No.4	23.25	30.85	42.56	51.14	54.78
% Dis. EF No.5	28.70	31.99	37.34	41.03	42.85
% Dis. EF No.6	36.57	56.95	89.31	94.03	96.88
% Dis. EF No.7	53.85	78.47	91.88	96.84	98.71

EF= Empresa Farmacéutica.

**Tabla No. 11**

**VALORES DE F1 Y F2 PARA CADA EMPRESA FARMACEUTICA ESTUDIADA**

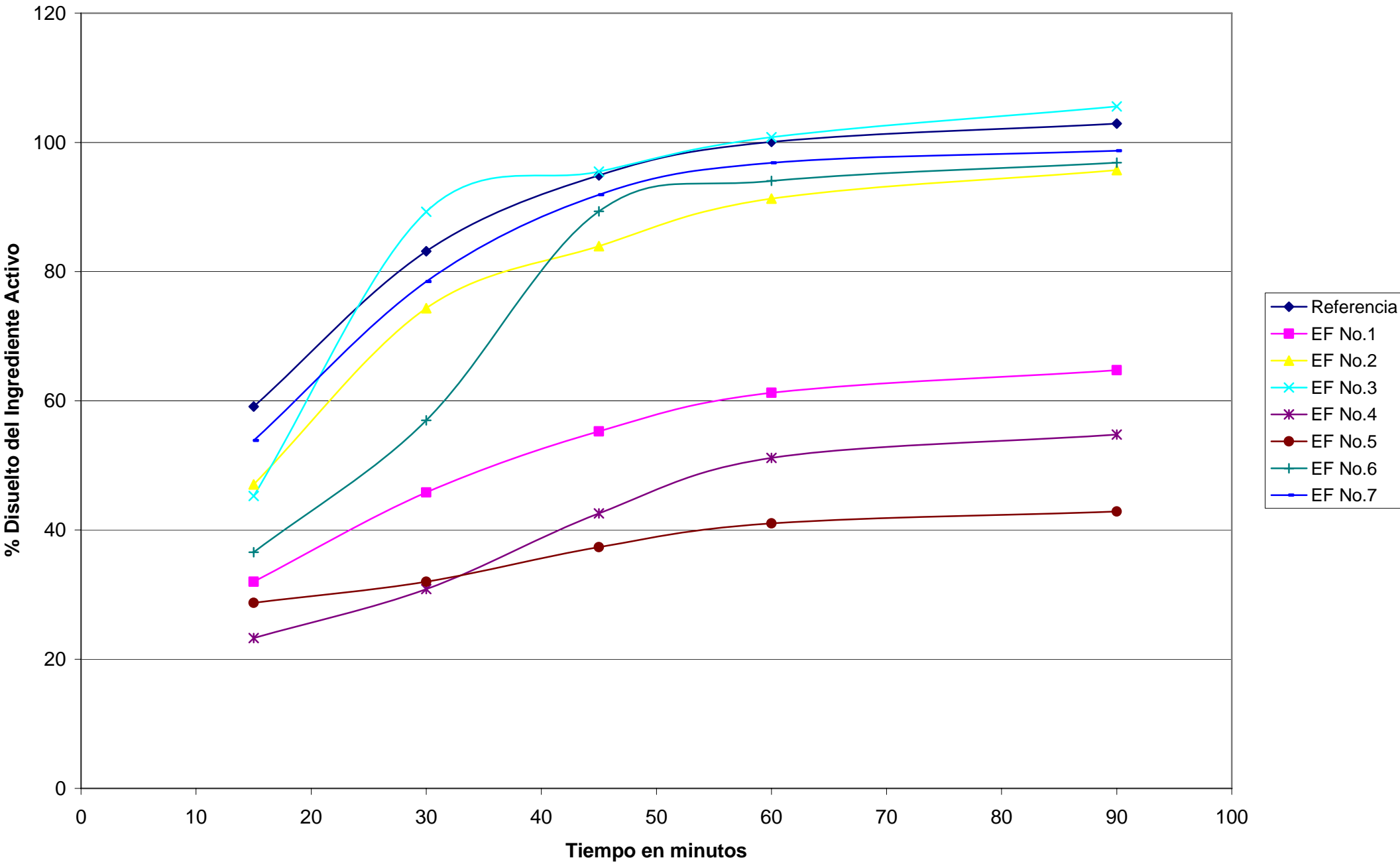
EMPRESA FARMACEUTICA No.	F1	F2
No.1	41.15	21.87
No.2	10.86	50.51
No.3	0.86	57.9
No.4	53.97	15.98
No.5	58.67	13.86
No.6	15.08	39.6
No.7	4.63	68.41

**Tabla No. 12**

**EMPRESA FARMACEUTICAS QUE CUMPLEN O NO CON EQUIVALENCIA**

EMPRESA FARMACEUTICA No.	EQUIVALENTE O NO EQUIVALENTE
No.1	NO EQUIVALENTE
No.2	EQUIVALENTE
No.3	EQUIVALENTE
No.4	NO EQUIVALENTE
No.5	NO EQUIVALENTE
No.6	NO EQUIVALENTE
No.7	EQUIVALENTE

Gráficas de cinética de disolución de muestras de glibenclamida tabletas de 5 mg producidas por empresas farmacéuticas nacionales







## 9. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Observando los resultados del coeficiente de variación en las tablas del 1 al 8, se encuentra que para una serie de datos generados por las 12 muestras analizadas a un tiempo definido existe poca variación, lo que indica que el proceso de fabricación y formulación es homogéneo entre muestras de la misma empresa farmacéutica. Un coeficiente de variación arriba de un 5 % indica que el estudio no puede efectuarse por ser las muestras demasiado heterogéneas y éstas no serán representativas de la conducta de disolución del producto. La tabla No. 9 presenta las concentraciones que se cuantificaron de las alícuotas de las muestras tomadas a cada tiempo t, de esta tabla se calcula el porcentaje de disolución que se observa en la tabla No.10. Siguiendo con el análisis de las tablas de resultados es importante enfocar el valor del porcentaje de disolución al minuto 60 en la tabla No. 10 ya que la metodología descrita por la USP (*United States Pharmacopeia*) XVII indica que el valor mínimo de porcentaje de compuesto activo disuelto para tabletas de glibenclamida es de un 75 % en un tiempo que no rebase 1 hora; observando los resultados de la tabla No. 10 se puede discriminar que de los siete productos estudiados, tres presentan valores más bajos al requerido por la USP, estos productos presentan un riesgo a la salud ya que solo aportan aproximadamente la mitad de la dosis recomendada o requerida del medicamento. De estos resultados dos formulaciones corresponden a muestras maquilladas para el sector salud pública y una formulación es de una empresa farmacéutica comercializadora del producto.

La gráfica No. 1 presenta las gráficas de cinética de disolución de las 7 formulaciones estudiadas, en ella se puede evidenciar la divergencia que existe entre cada una de las formulaciones y el producto de referencia. Como se observó anteriormente en la tabla No. 10, existen tres formulaciones que no cumplen con los requisitos de disolución dictados por la USP, estas formulaciones detalladas en la gráfica como EF No.1, EF No.4 y EF No.5 presentan cinéticas de disolución en donde el aumento del principio activo disuelto es muy pequeño en el intervalo de tiempo de 15 a 60 minutos manteniéndose casi constante la concentración después del minuto 60 sin alcanzar el 100% esperado; los reportes de este tipo de problema por lo general apuntan a una

materia prima de tamaño de partícula muy grande o formulaciones en donde se forman agregados del principio activo<sup>10</sup>.

De las muestras EF No.2, 3, 6 y 7 se puede evidenciar que la mayor diferencia entre los valores de disolución se encuentra en el minuto 15 siguiendo una trayectoria desigual durante el minuto 30 y en el minuto 45 las concentraciones de las cuatro muestras presentan mucha similitud encontrándose en el rango de 84 a 94 % disuelto, a diferencia del minuto 30 en donde el rango de % disuelto va de 56 a 89 %. Esto evidencia que en el transcurso de los primeros 45 minutos después de haber ingerido el genérico, la cantidad de principio activo será variable dependiendo de la formulación que se adquiriera, sin embargo después del minuto 45 las muestras 2, 3, 6 y 7 presentan una tendencia a disolverse de forma muy similar a el producto original. Existen dos formulaciones la No. 2 y No. 7 que presentan un patrón de disolución muy similar al producto de referencia pero con un pequeño porcentaje menos que lo disuelto en el producto de referencia.

De las siete muestras estudiadas solo tres cumplen con los valores requeridos de F1 y F2 para ser bioequivalentes al producto original estas son las muestras 2, 3 y 7 de las cuales la muestra 3 es del sector salud publica, las muestras 2 y 7 son de empresas farmacéuticas comerciales. La muestra No. 6 cumple con los requisitos de disolución pero no con los de bioequivalencia.

Con base en los resultados no se puede establecer con claridad una tendencia en las características de disolución de los productos genéricos estudiados, solo se han hecho evidentes diferencias entre los productos que en algunos casos no cumplen ni siquiera con el mínimo de disolución propuesto por la USP que para el caso de la glibenclamida distribuida por salud pública, de tres muestras estudiadas solo una cumple con el mínimo de disolución y en el caso de las empresas farmacéuticas el 75 % cumple con el requerimiento de disolución mas no así con el de bioequivalencia en donde solo el 50 % de los productos de empresas farmacéuticas son bioequivalentes al fármaco original y en el caso de los productos distribuidos por salud pública uno de tres es bioequivalente.

## 10. CONCLUSIONES

- a. El 42% de las muestras estudiadas son bioequivalentes al producto original.
- b. El 42% de las muestras estudiadas no cumple con los requisitos mínimos de disolución propuestos por la USP.
- c. El 16% de las muestras estudiadas cumple con los requisitos mínimos de disolución propuestos por la USP pero no cumple con los requisitos para ser bioequivalente al producto original.
- d. El 75 % de las muestras de glibenclamida de empresas farmacéuticas comerciales cumple con los requisitos mínimos de disolución mientras que solo el 33% de las muestras de salud pública cumplen con los requisitos mínimos de disolución.
- e. El 50 % de las muestras de glibenclamida de empresas farmacéuticas comerciales es bioequivalente al producto original y el 33% de las muestras de salud pública son bioequivalentes.
- f. De las cuatro muestras que cumplen con los requisitos de disolución se observó que en los primeros 45 minutos del proceso se dan variaciones considerables en relación al % de principio activo disuelto. Después de los 45 minutos las cuatro muestras se comportan de forma muy similar al producto original.

## 11. RECOMENDACIONES

Promulgar una ley que promueva el uso de los estudios de bioequivalencia para la aprobación de registro de productos farmacéuticos genéricos en el país, con esto se garantizaría que los medicamentos tengan el efecto que se requiere y cuenten con el aval que permita intercambiar productos genéricos o de marca sin riesgo a la salud.

## 12. REFERENCIAS:

1. Remington Farmacia 19<sup>a</sup> Ed. Alfonso R. Gennaro . Editorial Medica Panamericana 1998. Buenos Aires Argentina. pp (1631-1632).
2. FDA. 1997. Guidance for Industry : “Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”. 1era ed. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
3. FDA. 2000. Guidance for Industry : “Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System”. 1era ed. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
4. Lee. M. et al. 2002. A comparative Study on the dissolution profiles of commercial hydrochlorothiazide tablets. Journal of Food and Drug Analysis, Vol. 10. No. 1. 2002. 18-24.
5. Montañes, Boix. 1996. Sustitución de equivalentes terapéuticos. Barcelona. Farmacia Hospitalaria, 1996; 20 (6): 351-358.
6. PAHO & FDA. 2002. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso Subregional. San Jose, Costa Rica. PAHO & FDA.
7. Parfitt, K. et al. 1999. The Complete Drug Reference. 32 Ed. Martindale Pharmaceutical Press. USA. 2315 pp.
8. Sirisuth, N.; Eddington. N. 1999. In Vitro-In Vivo correlation definition and Regulatory guidance. International Journal of Generic Drugs. 1-11 pp.
9. United States Pharmacopeia USP 27, The National Formulary. 2004. United States Pharmacopeia Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. 2921 pp.
10. Vecina. G. 2002. Guidance for dissolution testing of oral solid immediate release dosage forms. Official Journal. E.E.U.U.

**COMPARACION DE LAS CINETICAS DE DISOLUCION DE GENERICOS  
DE GLIBENCLAMIDA DE PRODUCCION NACIONAL PARA DETERMINAR SU SIMILITUD  
EN BIODISPONIBILIDAD CON RESPECTO A LA PRESENTACION ORIGINAL.**

**Walter R. Mansilla C\*, Lic. Renato G. Torres\*\*, Licda. Karen Aguilar\*\*.**

Escuela de Química, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala. Ciudad Universitaria Zona 12. Guatemala, Guatemala. e-mail: [wrmansilla@yahoo.com](mailto:wrmansilla@yahoo.com).

**Resumen:**

La glibenclamida es un fármaco hipoglucemiante de uso común en las personas con padecimientos de diabetes. Tiene una acción sobre los niveles de glucosa en la sangre reduciéndolos hasta llevarlos a niveles considerados normales. De este fármaco se producen 7 formulaciones genéricas por distintas casas farmacéuticas en Guatemala; 3 para el sector salud pública y 4 para comercialización. Sobre estas formulaciones se realizó la investigación. Se determinó si estos genéricos son bioequivalentes al producto original mediante el cálculo de los indicadores F1 y F2 aplicados a los perfiles de disolución *in vitro* de las muestras.

Se encontró que tres muestras no cumplen con los requisitos de disolución propuestos por la USP y de las restantes 4 muestras, 3 cumplen con los requisitos de bioequivalencia. Existe la tendencia de que los productos de farmacéuticas comerciales poseen una mejor disolución y biodisponibilidad que sus homólogos de distribución en salud pública.

**Introducción:**

Los medicamentos genéricos han acaparado buena parte del mercado farmacéutico de Guatemala y existe siempre la duda sobre qué tan eficientes son comparándolos con los productos originales. En algunos casos pequeñas diferencias en la eficacia de éstos no son significativas, pero en el caso de la glibenclamida una pequeña diferencia puede ser muy riesgosa y tener resultados fatales debido a la acción que tiene sobre los niveles de glucosa en la sangre. Es por esta razón que se estudió la velocidad con que los genéricos de glibenclamida de producción nacional se disuelven, dejando biodisponible su principio activo después de ingerirlos. Esta cinética de disolución se ensayó *in vitro* en un equipo de disolución cumpliendo con la metodología

propuesta por la *United States Pharmacopeia 27* (USP 27). Las muestras se cuantificaron por cromatografía líquida de alta resolución y los resultados obtenidos sirvieron para realizar una comparación estadística con la cinética del producto original utilizando los factores estadísticos F1 y F2 (factor de diferencia y similitud, respectivamente al comparar dos gráficas de cinética de disolución). Se esperaba encontrar diferencias significativas entre los genéricos de producción nacional al compararlos con el producto original.

**Materiales y Metodos:**

**Muestras:** Las muestras analizadas corresponden a las siete empresas farmacéuticas productoras de tabletas de glibenclamida. De cada empresa se analizaron 12 muestras de un lote de reciente fabricación.

**Equipo:** Cromatógrafo líquido de alta resolución Hewlett Packard 1100 series. Disolutor Perkin Elmer.

**Reactivos:** Fosfato monobásico de potasio grado analítico. Ácido fosfórico grado reactivo. Agua grado HPLC. Metanol grado HPLC. Heptanosulfonato de potasio grado analítico.

**Método analítico:** Disolución y análisis de tabletas de glibenclamida según *Oficial Monographs USP 27 pp 781-782*.<sup>9</sup>

**Manejo estadístico de la Bioequivalencia:**

Modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud: Utiliza el factor de diferencia (F1) y el factor de similitud (F2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia, F1, es el porcentaje de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo y es una medida del error relativo entre las dos curvas.

\*Investigador. \*\* Asesores.

$$f1 = \{[\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|] / [\sum_{t=1}^n R_t] * 100$$

donde n es el número de puntos en el tiempo,  $R_t$  son los valores de disolución del lote de referencia al tiempo t, y  $T_t$  son los valores de disolución del lote analizado al tiempo t. Idealmente, un valor de cero para f1 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 0 y 15 para f1 es considerado aceptable.<sup>7</sup>

$$f2 = 50 * \{ \log[1 + 1/n \sum_{t=1}^n |R_t - T_t|^2]^{0.5} * 100 \}$$

LOG = Logaritmo de base 10

n = número de tiempos de muestreo

$\sum_{t=1}^n$  = suma de todos los puntos

$R_t$  = disolución promedio de la referencia a cada tiempo de muestreo t

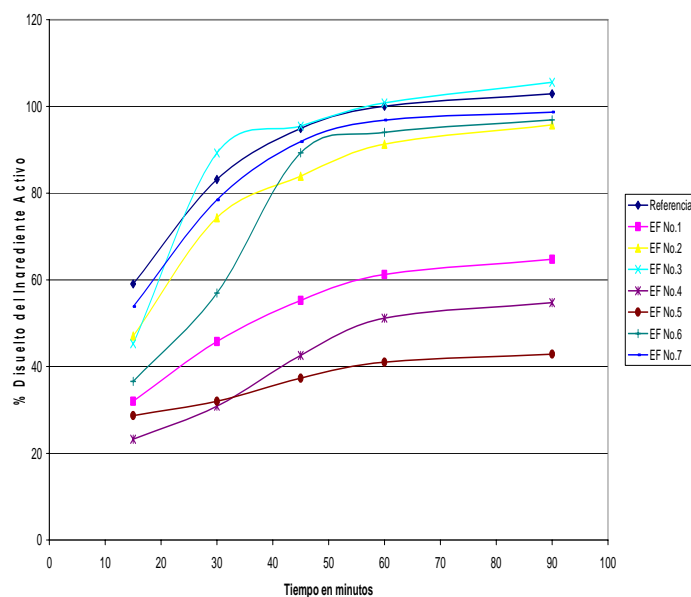
$T_t$  = disolución promedio del producto de prueba a cada tiempo de muestreo t

Un valor de cien para f2 indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 50 y 100 para f2 es considerado aceptable.

A continuación se presenta un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

- I. Determinar los perfiles de disolución de dos productos (12 unidades de cada uno) muestreados en lapsos no menores de 10 minutos (muestras de referencia y muestras bajo estudio)
- II. Utilizar los valores promedio de disolución de ambas curvas en el mismo intervalo de tiempo, calcular el factor de diferencia (f1) y el factor de similitud (f2) utilizando las ecuaciones.
- III. Para que las curvas se consideren similares los valores de f1 deben estar cercanos a 0 y los valores de f2 deben estar cercanos a 100. Generalmente, valores de f1 abajo de 15 (0-15) y valores de f2 mayores a 50 (50-100) aseguran similitud o equivalencia de las dos curvas y, así, el funcionamiento del producto analizado y el de referencia.<sup>2</sup>

Gráficas de cinética de disolución de muestras de glibenclamida tabletas de 5 mg producidas por empresas farmacéuticas nacionales



VALORES DE F1 Y F2 PARA CADA EMPRESA FARMACEUTICA ESTUDIADA

EMPRESA FARMACEUTICA No.	F1	F2
No.1	41.15	21.87
No.2	10.86	50.51
No.3	0.86	57.9
No.4	53.97	15.98
No.5	58.67	13.86
No.6	15.08	39.6
No.7	4.63	68.41

EMPRESA FARMACEUTICAS QUE CUMPLEN O NO CON EQUIVALENCIA

EMPRESA FARMACEUTICA No.	EQUIVALENTE O NO EQUIVALENTE
No.1	NO EQUIVALENTE
No.2	EQUIVALENTE
No.3	EQUIVALENTE
No.4	NO EQUIVALENTE
No.5	NO EQUIVALENTE
No.6	NO EQUIVALENTE
No.7	EQUIVALENTE

### Resultados:

TIEMPO min =	% DISUELTO DE LAS MUESTRAS AL TIEMPO t				
	15	30	45	60	90
% Dis. EF Ref.	59.09	83.16	94.90	100.07	102.92
% Dis. EF No.1	32.01	45.80	55.26	61.22	64.74
% Dis. EF No.2	47.05	74.33	83.92	91.30	95.73
% Dis. EF No.3	45.25	89.26	95.48	100.81	105.55
% Dis. EF No.4	23.25	30.85	42.56	51.14	54.78
% Dis. EF No.5	28.70	31.99	37.34	41.03	42.85
% Dis. EF No.6	36.57	56.95	89.31	94.03	96.88
% Dis. EF No.7	53.85	78.47	91.88	96.84	98.71

EF= Empresa Farmacéutica.



El 42% de las muestras estudiadas son bioequivalentes al producto original.

El 42% de las muestras estudiadas no cumple con los requisitos mínimos de disolución propuestos por la USP.

El 16% de las muestras estudiadas cumple con los requisitos mínimos de disolución propuestos por la USP pero no cumple con los requisitos para ser bioequivalente al producto original.

El 75 % de las muestras de glibenclamida de empresas farmacéuticas comerciales cumple con los requisitos mínimos de disolución mientras que solo el 33% de las muestras de salud pública cumplen con los requisitos mínimos de disolución.

El 50 % de las muestras de glibenclamida de empresas farmacéuticas comerciales es bioequivalente al producto original y el 33% de las muestras de salud pública son bioequivalentes.

De las cuatro muestras que cumplen con los requisitos de disolución se observó que en los primeros 45 minutos del proceso se dan variaciones considerables en relación al % de principio activo disuelto. Después de los 45 minutos las cuatro muestras se comportan de forma muy similar al producto original.

#### Referencias:

1. Remington Farmacia 19<sup>a</sup> Ed. Alfonso R. Gennaro . Editorial Medica Panamericana 1998. Buenos Aires Argentina. pp (1631-1632).
2. FDA. 1997. Guidance for Industry : "Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms". 1era ed. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
3. FDA. 2000. Guidance for Industry : "Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System". 1era ed. E.E.U.U. CDER. 2-11 pp.
4. Lee. M. et al. 2002. A comparative Study on the dissolution profiles of commercial hydrochlorothiazide tablets. Journal of Food and Drug Analysis, Vol. 10. No. 1. 2002. 18-24.
5. Montañes, Boix. 1996. Sustitución de equivalentes terapéuticos. Barcelona. Farmacia Hospitalaria, 1996; 20 (6): 351-358.
6. PAHO & FDA. 2002. Bioequivalencia/Biodisponibilidad (BE/BA); II Curso Subregional. San Jose, Costa Rica. PAHO & FDA.
7. Parfitt, K. et al. 1999. The Complete Drug Reference. 32 Ed. Martindale Pharmaceutical Press. USA. 2315 pp.
8. Sirisuth, N.; Eddington. N. 1999. In Vitro-In Vivo correlation definition and Regulatory guidance. International Journal of Generic Drugs. 1-11 pp.
9. United States Pharmacopeia USP 27, The National Formulary. 2004. United States Pharmacopeia Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Toronto. 2921 pp.
10. Vecina. G. 2002. Guidance for dissolution testing of oral solid immediate release dosage forms. Official Journal. E.E.U.U.

