

Cinvestav

**CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS DEL
INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL**

UNIDAD ZACATENCO

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

“Control de calidad y comparación de perfiles de disolución de tabletas de pioglitazona 15 mg en medicamentos antidiabéticos comercializados en México”

TESIS

Que presenta

Q.F.B. CARMELA CABADA VIZCARRA

Para obtener el grado de

MAESTRA EN CIENCIAS

EN LA ESPECIALIDAD DE

FARMACOLOGÍA

Director de la tesis

Dr. Carlos Hoyo Vadillo

México, D.F.

DICIEMBRE, 2014

DEDICATORIA

Esta tesis te la dedico a ti, mi compañero de vida
JOSUE, por estar conmigo en este largo recorrido,
por tu invaluable apoyo económico, moral y
académico. Te amo

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carlos Hoyo Vadillo por aceptarme en su laboratorio y ayudarme en la realización de mi trabajo de tesis.

Al Dr. Gilberto Castañeda Hernández y a la Dra. Liliana Favari por ser parte de mi comité de sinodales y por las grandes aportaciones que hicieron durante el desarrollo de mi trabajo de tesis.

A Flor María Galván Rodríguez por todo su valioso apoyo técnico en el laboratorio, y por su amistad.

Al Dr. Pablo Muriel de la Torre por su prestarme amablemente material de laboratorio y equipos para la realización de este trabajo.

A mi mamá por todo su apoyo para que siempre realice mis sueños, por ser mi papá, por quererme y siempre estar cuando la necesito. A mis hermanos, Maricruz, Angélica, Fernando y José Carlos, por su cariño y apoyo.

A mis suegros, María Félix y Luis, por hacerme sentir como parte de su familia y por todo el apoyo que me brindaron para llevar a cabo la maestría.

Al M.C Juan Manuel por su ayuda en la resolución de dudas durante la realización de este trabajo.

A mis compañeros de generación por todos los buenos momentos compartidos, los festejos y su amistad.

A los alumnos de servicio social, Eduardo Villa y Rubén Retama, por su apoyo en la realización de la parte práctica de mi trabajo de tesis.

A Ma. Teresa García Camacho por prestarme amablemente el material y los equipos necesarios durante la realización de este trabajo.

A la Q.F.B. Silvia Romero Medina, gerente de desarrollo de la farmacéutica Productos Maver S.A de C.V., por la amable donación de medicamentos para la realización del trabajo de tesis.

A los integrantes del laboratorio No.15 del departamento de Farmacología-Cinvestav, el Sr. Luis Ramón Hernández Guadarrama, la Lic. en Enf. Rosa Elena Flores Beltrán y el Sr. Benjamín Salinas Hernández, por prestar sus equipos e instrumentos para la realización de mi tesis.

Al Dr. José Dartagnan por prestar sus instalaciones y equipos en la UVM-Campus Chapultepec para la realización de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT) por el apoyo económico brindado durante la maestría.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE GENERAL

LISTA DE FIGURAS	V
LISTA DE TABLAS	VI
RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 DIABETES TIPO 2	1
1.1.1 Tratamiento utilizado	2
1.2 PIOGLITAZONA	3
1.2.1 Mecanismo de acción	4
1.2.2 Farmacocinética	4
1.2.2.1 Absorción	4
1.2.2.2 Distribución	5
1.2.2.3 Biotransformación	5
1.2.2.4 Eliminación	5
1.2.3 Reacciones adversas	5
1.3 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS	6
1.3.1 Apariencia	6
1.3.2 Espesor	6
1.3.3 Dureza	6
1.3.4 Friabilidad	7
1.3.5 Ensayo de identidad	7
1.3.6 Uniformidad de dosis	7
1.3.7 Valoración del principio activo	7
1.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL FÁRMACO EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN	8
1.4.1 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL FÁRMACO	8
1.4.1.1 Linealidad del método	8
1.4.1.2 Precisión del método	8
1.4.1.3 Evaluación del filtro	9
1.4.1.4 Estabilidad	9
1.4.2 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL MEDICAMENTO	10
1.4.2.1 Linealidad del método	10

1.4.2.2	Exactitud del método	10
1.4.2.3	Precisión del método	10
1.4.2.3.1	Repetibilidad	10
1.4.2.3.2	Reproducibilidad	11
1.4.2.4	Selectividad del método	11
1.5	SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA	12
1.6	DISOLUCIÓN	13
1.6.1	Perfil de disolución	13
1.6.2	Factor de similitud (f_2)	15
2.	JUSTIFICACIÓN	16
3.	HIPÓTESIS	17
4.	OBJETIVOS	18
4.1	Objetivo general	18
4.2	Objetivos específicos	18
5.	MATERIALES Y MÉTODOS	19
5.1	SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS	19
5.2	REACTIVOS	21
5.3	EQUIPOS	21
5.4	ESTÁNDAR DE REFERENCIA	22
5.5	CONDICIONES ANALÍTICAS	22
5.6	CONDICIONES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN	23
5.7	PREPARACIÓN DE SOLUCIONES	23
5.7.1	Fase móvil	23
5.7.2	Medio de disolución	23
5.7.3	Ácido clorhídrico 0.1 N	24
5.7.4	Ácido clorhídrico 0.2 N	24
5.7.5	Cloruro de potasio(150 mg/mL)	24
5.7.6	Ácido clorhídrico 5 N	24
5.8	PREPARACIÓN DE ESTÁNDARES	24
5.8.1	UNIFORMIDAD DE DOSIS	24
5.8.1.1	Preparación de referencia	24
5.8.1.2	Preparación de la muestra	25
5.8.2	VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO	25
5.8.2.1	Preparación de referencia	25
5.8.2.2	Solución concentrada de adecuación del sistema	25
5.8.2.3	Solución de adecuación del sistema	25
5.8.2.4	Preparación de la muestra	26
5.8.3	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO	26
5.8.3.1	Solución stock 1	26

5.8.3.2	Solución stock 2	26
5.9	CURVAS DE CALIBRACIÓN Y PUNTOS CONTROL	27
5.10	PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS	28
5.10.1	Apariencia	28
5.10.2	Espesor	28
5.10.3	Dureza	29
5.10.4	Friabilidad	29
5.10.5	Uniformidad de dosis	29
5.10.6	Ensayo de identidad	30
5.10.6.1	Método general de análisis 0241	30
5.10.6.2	Método general de análisis 0361	30
5.10.7	Valoración del principio activo	31
5.11	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL FÁRMACO EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN	32
5.11.1	PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL FÁRMACO	32
5.11.1.1	Linealidad del sistema	32
5.11.1.2	Precisión del sistema	33
5.11.1.3	Evaluación del filtro	34
5.11.1.4	Estabilidad	34
5.11.2	PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL MEDICAMENTO	35
5.11.2.1	Linealidad del método	35
5.11.2.2	Exactitud del método	36
5.11.2.3	Precisión del método	36
5.11.2.3.1	Repetibilidad	36
5.11.2.3.2	Reproducibilidad	36
5.11.2.4	Selectividad del método	37
5.12	PROCEDIMIENTO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN	37
5.12.1	Cálculo del porcentaje disuelto	38
5.12.2	Cálculo del factor de similitud (f_2)	39
6.	RESULTADOS	40
6.1	PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS	40
6.1.1	Apariencia	40
6.1.2	Espesor	40
6.1.3	Dureza	41
6.1.4	Friabilidad	41
6.1.5	Uniformidad de dosis	42
6.1.6	Valoración del principio activo	42
6.1.7	Ensayo de identidad	43
6.2	VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL FÁRMACO EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN	45
6.2.1	PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL FÁRMACO	45

6.2.1.1	Linealidad del sistema	45
6.2.1.2	Precisión del sistema	46
6.2.1.3	Evaluación del filtro	47
6.2.1.4	Estabilidad	47
6.2.2	PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL MEDICAMENTO	48
6.2.2.1	Linealidad del método	48
6.2.2.2	Exactitud del método	52
6.2.2.3	Precisión del método	56
6.2.2.3.1	Repetibilidad	56
6.2.2.3.2	Reproducibilidad	59
6.2.2.4	Selectividad del método	60
6.3	PERFIL DE DISOLUCIÓN	63
6.3.1	PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR ZACTOS®	63
6.3.2	PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO GLITACAR-1®	65
6.3.3	PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO GLIOZAC	66
6.3.4	COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN POR EL FACTOR DE SIMILITUD (f_2)	68
7.	DISCUSIÓN	69
8.	CONCLUSIONES	75
9.	REFERENCIAS	76
10.	ANEXOS	80

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de pioglitazona

Figura 2. Mecanismo de acción de pioglitazona

Figura 3. Sistema de clasificación biofarmacéutica

Figura 4. Medicamentos utilizados para el estudio

Figura 5. Apariencia de las tabletas de los medicamentos

Figura 6. Linealidad del sistema

Figura 7. Linealidad del método del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac

Figura 8. Perfil de disolución del medicamento Zactos®

Figura 9. Perfil de disolución del medicamento Glitacar-1®

Figura 10. Perfil de disolución del medicamento Gliozac

Figura 11. Comparación de los perfiles de disolución promedio de los tres medicamentos analizados.

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1. Características generales de los medicamentos
- Tabla 2. Reactivos utilizados durante el estudio
- Tabla 3. Equipos utilizados
- Tabla 4. Estándar de referencia primario
- Tabla 5. Condiciones analíticas para el perfil de disolución
- Tabla 6. Condiciones del perfil de disolución
- Tabla 7. Curva de calibración y puntos control para evaluación del sistema
- Tabla 8. Curva de calibración y puntos control para la evaluación del método
- Tabla 9. Curva de calibración y puntos control para la evaluación del perfil
- Tabla 10. Resultados de la prueba de control de calidad: espesor
- Tabla 11. Resultados de la prueba de control de calidad: dureza
- Tabla 12. Resultados de friabilidad
- Tabla 13. Resultados de uniformidad de dosis
- Tabla 14. Resultados de la valoración del principio activo
- Tabla 15. Resumen de los resultados de las pruebas de control de calidad
- Tabla 16. Resultados y promedios de las curvas de calibración del sistema
- Tabla 17. Resultados de precisión del sistema
- Tabla 18. Resultados de la evaluación del filtro
- Tabla 19. Resultados de la estabilidad del fármaco
- Tabla 20. Resultados y promedios de las curvas de calibración del método: Zactos®
- Tabla 21. Resultados y promedios de las curvas de calibración del método: Glitacar-1®
- Tabla 22. Resultados y promedios de las curvas de calibración del método: Gliozac
- Tabla 23. Resultados de la exactitud del método: Zactos®
- Tabla 24. Resultados de la exactitud del método: Glitacar-1®
- Tabla 25. Resultados de la exactitud del método: Gliozac
- Tabla 26. Resultados de la repetibilidad del método: Zactos
- Tabla 27. Resultados de la repetibilidad del método: Glitacar-1
- Tabla 28. Resultados de la repetibilidad del método: Gliozac
- Tabla 29. Resultados de la reproducibilidad del método: Zactos
- Tabla 30. Resultados de la reproducibilidad del método: Glitacar-1
- Tabla 31. Resultados de la reproducibilidad del método: Gliozac
- Tabla 32. Resultados de la selectividad del método: Zactos
- Tabla 33. Resultados de la selectividad del método: Glitacar-1
- Tabla 34. Resultados de la selectividad del método: Gliozac
- Tabla 35. Resultados del promedio de porcentaje disuelto de Zactos
- Tabla 36. Resultados del promedio de porcentaje disuelto de Glitacar-1
- Tabla 37. Resultados del promedio de porcentaje disuelto de Gliozac

RESUMEN

La diabetes es una de las enfermedades crónicas degenerativas con mayor prevalencia en México, ya que se estima que alrededor de 8.7 millones de personas la padecen. La carga económica del tratamiento tanto para los pacientes como para las instituciones de salud es muy grande, ya que los medicamentos de patente pueden llegar a tener costos muy elevados. Sin embargo, desde hace algunos años se comercializan en México los medicamentos genéricos con precios mucho más accesibles para la población, los cuales deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia.

En el presente trabajo se estudiaron tres medicamentos que contienen pioglitazona, y que se utilizan para el tratamiento de la diabetes tipo 2. Se realizaron las pruebas de control de calidad indicadas en el FEUM a cada uno de ellos, también se realizó la validación del método analítico para la cuantificación de pioglitazona en tabletas y finalmente se llevó a cabo la comparación de los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos con el medicamento innovador de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1 que establece las pruebas de intercambiabilidad.

Los tres medicamentos analizados cumplieron con cada una de las pruebas de control de calidad que incluyen: espesor, dureza, friabilidad, cuantificación del principio activo, uniformidad de contenido, ensayo de identidad. Después de cumplir con los parámetros de validación del método analítico, se realizaron satisfactoriamente los perfiles de disolución de cada uno de los medicamentos. De acuerdo al cálculo del factor de similitud (f_2) se determinó que los perfiles de disolución del medicamento innovador Zactos y el medicamento genérico Gliozac son similares, mientras que el medicamento genérico Glitacar mostró diferencias en el perfil de disolución con respecto al del medicamento innovador Zactos debido a que éste último presenta una rápida disolución en comparación con el genérico.

ABSTRACT

Diabetes is a chronic degenerative diseases most prevalent in Mexico, since it is estimated that about 8.7 million people suffer. The economic burden of treatment for both patients and health institutions is very large, since patent medicines can have very high costs. However, in recent years sold generic drugs in Mexico more accessible to the population, which must comply with the requirements of quality, safety and efficacy prices.

In this paper three medications containing pioglitazone were studied and used for the treatment of type 2 diabetes testing quality control FEUM indicated in each of them were made, method validation was also performed analytic for quantification of pioglitazone tablets and eventually held the comparison of dissolution profiles of generics with innovative medicine according to the provisions of NOM -177 - SSA1 establishing interchangeability tests.

The three drugs studied met each of the quality control tests include: thickness, hardness, friability, quantification of the active ingredient content uniformity, identity test. After fulfilling the validation parameters of the analytical method was successfully performed the dissolution profiles of each of the drugs. According to the calculation of similarity factor (f_2) determined that the dissolution profiles of innovative drug Zactos and generic Gliozac are similar, while the generic Glitacar showed differences in the dissolution profile with respect to the innovative drug Zactos because the latter has a faster dissolution in comparison to the generic.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 DIABETES TIPO 2

La diabetes tipo 2 agrupa los casos con mayor prevalencia (90%)^{1,2}, y su fisiopatología puede fluctuar desde una resistencia a la insulina predominante (con escasa deficiencia de insulina) hasta un auténtico defecto secretor de la hormona con resistencia relativa a la insulina^{3,4}.

La diabetes es un trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia crónica, debido a que el cuerpo no puede usar la insulina eficazmente, y trastornos del metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas⁵. La insulina es una hormona producida en el páncreas que permite que la glucosa de los alimentos entre a las células del cuerpo, donde se convierte en la energía necesaria para que funcionen los músculos y los tejidos⁶. Una persona con diabetes no absorbe adecuadamente la glucosa, y la glucosa sigue circulando por la sangre, lo cual daña con el tiempo los tejidos del cuerpo. Este daño puede conducir a una discapacidad y a complicaciones de salud que pueden llegar a ser mortales⁷.

Aunque aún no se conocen las causas del desarrollo de la diabetes tipo 2, existen diversos factores de riesgo importantes. Por ejemplo, la obesidad, la mala alimentación, la inactividad física, la edad avanzada, los antecedentes familiares de diabetes, el grupo étnico, la resistencia a la insulina (es una respuesta subóptima de la glucosa a la insulina tanto endógena como exógena, lo cual se debe a una disminución del transporte de glucosa estimulado por la insulina)⁸.

Los constantes altos niveles de glucosa en sangre pueden conducir a enfermedades graves que afectan al corazón y a los vasos sanguíneos, ojos, riñones y nervios. Las personas con diabetes también tienen un mayor riesgo de desarrollar infecciones⁷. En casi todos los países del primer mundo, la diabetes es la principal causa de las enfermedades cardiovasculares, la ceguera, la insuficiencia renal y la amputación de

miembros inferiores⁸; y a medida que la prevalencia de la diabetes tipo 2 crece en países tercermundistas, también lo hace el impacto de estas costosas complicaciones, tanto en términos humanos como económicos. Sin embargo, los costos de los medicamentos siguen siendo los más altos tanto para las instituciones de salud como para los mismos pacientes.

La diabetes tipo 2 no tiene cura, sin embargo están disponibles diversos grupos de medicamentos que ayudan a disminuir los altos niveles de glucosa en sangre logrando así que los pacientes puedan llevar una vida normal.

1.1.1. Tratamiento utilizado

El objetivo principal del tratamiento de la diabetes es mantener la cantidad de glucosa en sangre lo más cerca a las cifras normales, para que de esta manera no haya más complicaciones de la enfermedad¹⁰. En un principio de la enfermedad, el tratamiento más indicado consta de: ejercicio, dieta, realización periódica de pruebas de laboratorio y la administración de hipoglucemiantes orales^{10, 11}.

La administración de fármacos se realiza solo cuando han fracasado las medidas terapéuticas no farmacológicas (dieta y ejercicio), y se pueden utilizar como monoterapia o en combinación⁷. Dichos medicamentos tienen como finalidad inmediata el control de los síntomas agudos de la enfermedad y a más largo plazo, los objetivos del tratamiento son la prevención de las complicaciones de la enfermedad y lograr que los pacientes lleven una vida lo más normal posible¹².

Actualmente, existe una gran variedad de medicamentos, se destacan los secretagogos de insulina, sulfonilureas (glibenclamida), los análogos de meglitinidas (repaglinida); los inhibidores de la gluconeogénesis, las biguanidas (metformina); los inhibidores de las α -glucosidasas (acarbosea); agonistas de receptores PPARy glitazonas (pioglitazona)¹³.

Las glitazonas, fármacos más modernos incluidos en el cuadro básico de medicamentos, que tienen como principal representante a la pioglitazona, tienen un mecanismo de acción muy distinto a los demás medicamentos utilizados para el

tratamiento de la diabetes. Por lo tanto, son una de las mejores opciones para la disminución de la hiperglucemia^{14, 15,16}.

1.2 PIOGLITAZONA



Figura 1. Estructura química de la pioglitazona

Pioglitazona [(±)-5-[[4-[2-(5-etil-2-piridinil) etoxi] fenil] metil]-2,4-] tiazolidinadiona es un polvo blanco cristalino que tiene una fórmula molecular $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ y un peso molecular de 356.43 g/mol. Es soluble en N, N-dimetilformamida, ligeramente soluble en etanol y prácticamente insoluble en agua¹⁷.

Es un derivado de las tiazolidinadonas, fue sintetizado por primera vez en 1990 por el japonés T. Sohda y a partir del estudio de relación estructura-actividad biológica se pudo concluir que la presencia del anillo piridinil enlazado a la cadena alcoxi que está unido al anillo bencénico, potencia su actividad biológica¹⁸.

Este fármaco fue aprobado para su venta en Estados Unidos en 1999, mientras que en México fue aprobado apenas en 2011 aunque se incorporó al cuadro básico de medicamentos desde el 2009¹⁹.

La pioglitazona está indicado como monoterapia. También está indicada para uso en combinación con las sulfonilureas, la metformina o la insulina cuando la dieta y el ejercicio no proporcionen resultados en el adecuado control glucémico⁶. La dosis en monoterapia puede iniciar con 15 mg/día con dosis de mantenimiento de 15-45 mg/día, dada en una sola dosis. Mientras que en combinación con otros medicamentos antidiabéticos se recomienda iniciar con 15 o 30 mg/día²¹.

1.2.1 Mecanismo de acción

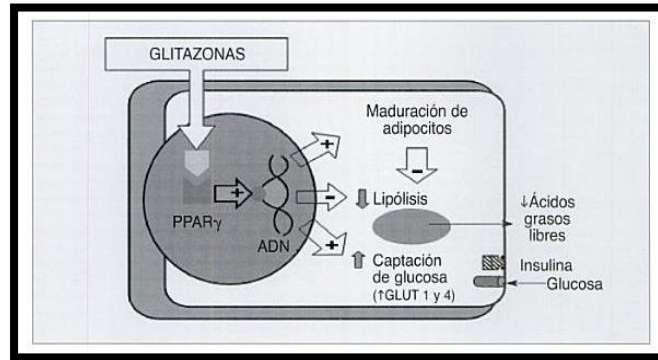


Figura 2. Mecanismo de acción de la pioglitazona

Su mecanismo de acción se basa en el decremento de la resistencia a la insulina por la activación de los receptores nucleares específicos, conocidos como receptores de la proliferación de los peroxisomas (PPAR), en concreto, actúa sobre los PPAR gamma, aumentando la transcripción de los genes que están involucrados en la recaptura de glucosa y que son importantes reguladores de la diferenciación de los adipocitos, la homeostasis lipídica y de la acción de la insulina²².

Provocan una disminución significativa en los ácidos grasos libres y del factor de necrosis tumoral, que son fundamentales mediadores de la resistencia a la insulina²³. También disminuyen la producción de glucosa mejorando la sensibilidad a la insulina hepática y preservando la función de las células β -pancreáticas²⁴.

1.2.2 Farmacocinética

1.2.2.1 Absorción

Es bien absorbida en el tracto gastrointestinal. El pico máximo en sangre aparece cerca de 2 horas después de la administración¹⁷. Los alimentos retrasan ligeramente el tiempo en el que aparece la concentración máxima, después de 3 o 4 horas pero no altera el grado de absorción²⁵.

1.2.2.2 Distribución

El volumen aparente de distribución seguido de la administración de una sola dosis es de 0.63 ± 0.41 L/kg. Se une en un 99% a las proteínas plasmáticas, principalmente albumina²⁶.

1.2.2.3 Biotransformación

Es extensamente metabolizada en el hígado por hidroxilación, oxidación y conjugación. Las principales isoformas del CYP450 involucradas son CYP2C8 y CYP3A4, generando metabolitos activos e inactivos¹⁹. M-III es un derivado keto activo y M-IV es un derivado hidroxilo activo, son los principales metabolitos en humanos. Algunos medicamentos como el Ketoconazol inhiben hasta en un 85% el metabolismo hepático de pioglitazona^{26, 27}.

1.2.2.4 Eliminación

Después de una administración oral, aproximadamente del 15 al 30% de la dosis de pioglitazona se recupera en la orina.²⁶ Sin embargo, la eliminación renal de pioglitazona es insignificante y el medicamento se excreta principalmente en forma de metabolitos y conjugados. Dichos metabolitos se eliminan en más del 60% por la bilis.²⁴ La vida media de eliminación es de 3-9 horas, mientras que la vida media de eliminación de sus metabolitos es de 26-28 horas.²⁸

1.2.3 Reacciones adversas

Los eventos adversos reportados con una frecuencia mayor o igual a 5 % de los pacientes tratados son: ganancia de peso, infecciones del tracto respiratorio superior, dolor de cabeza e hipoglucemia (principalmente en combinación con otros medicamentos hipoglucemiantes). Dichos efectos generalmente fueron similares con

la monoterapia de pioglitazona y con terapia combinada con las sulfonilureas, la metformina o la insulina.²⁹

El edema fue el más común durante la monoterapia con pioglitazona y durante las terapias combinadas que con el placebo. La anemia y el edema fueron de leves a moderados y no fue necesario la interrupción del medicamento.¹⁷

Uno de los efectos adversos más significativos es la retención de fluidos, que puede causar o exacerbar la falla cardíaca. La información anterior, incluso fue añadida a la etiqueta de los medicamentos que contienen pioglitazona, después de que se reportaran algunos casos por la Food and Drug Administration (FDA).¹⁹

1.3 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

1.3.1 Apariencia

Es la inspección visual de una muestra representativa de tabletas para determinar la ausencia de manchas, puntos o contaminantes macroscópicos presentes, siendo todas uniformes en cuanto a tamaño y apariencia.³⁰

1.3.2 Espesor

El espesor de un comprimido puede variar sin que haya cambios en el peso debido a diferencias en la densidad de la granulación y la presión aplicada a los comprimidos, así como por la velocidad de la compresión de los comprimidos. El espesor se determina con un calibre o un medidor del espesor, que se mide en milímetros. Puede admitirse una variación del 5 % más o menos, según el tamaño del comprimido.³⁰

1.3.3 Dureza

Es la capacidad de un material de resistir la penetración por otro, según sea su valor podrá o no resistir las manipulaciones de envasado, transporte, etc. Se determina con un medidor de dureza (Durómetro).³⁰

1.3.4 Friabilidad

También llamado índice de abrasión, es una forma de medir la capacidad de los sólidos compactados de resistir la abrasión o el desgaste por fricción durante la manipulación, el envasado y el transporte. Junto con la dureza, es una propiedad mecánica de granulados o polvos que resulta de su compactación. Es un parámetro que indica la fuerza de unión intra e interpartículas dentro de la tableta.³⁰

1.3.5 Ensayo de Identidad

Es realizado para asegurar la identidad del principio activo en una muestra. Esto se logra mediante la comparación de una propiedad de la muestra, por ejemplo, el comportamiento cromatográfico, con la de un estándar de referencia.³⁰

1.3.6 Uniformidad de dosis

Es una prueba que tiene como objetivo principal asegurar que cada tableta posea la cantidad de fármaco determinada, y con poca variación de lote a lote. Se basa en la determinación cuantitativa del contenido individual del principio activo en un cierto número de unidades de formas farmacéuticas de dosis única, para determinar si la variación de los contenidos individuales está dentro de los límites establecidos.³⁰

1.3.7 Valoración del principio activo

Es una prueba que se puede utilizar para la identificación del principio activo así como para calcular la cantidad del mismo en las tabletas de un lote del medicamento, y si coincide con la cantidad indicada en el marbete. Se pesan no menos de 20 tabletas, de cada uno de los medicamentos, se calcula su peso promedio y se trituran a polvo fino.³⁰

1.4 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL FÁRMACO EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN

El objetivo de la validación de un procedimiento analítico es demostrar que es apto para el propósito indicado, es decir, se deberá demostrar que el método proporciona resultados confiables y reproducibles. Se utilizó el método de estándar adicionado, el cual consta de agregar a las muestras una solución de concentración conocida y constante.^{31, 32,33}

1.4.1 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL FÁRMACO

1.4.1.1 Linealidad del método

Es la capacidad de un método analítico, en un intervalo de trabajo, para obtener una respuesta proporcional a la concentración del compuesto en la muestra. Se realizan curvas de calibración con al menos cinco puntos por duplicado dentro del intervalo de trabajo, y se calcula el error relativo debido a la regresión.³⁴

Criterios de aceptación:

Coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99

Error relativo debido a la regresión no mayor que el 2.0%

1.4.1.2 Precisión del método

La precisión de un procedimiento analítico expresa el grado de concordancia (grado de dispersión) entre una serie de mediciones obtenidos a partir del muestreo múltiple de la misma muestra homogénea en las condiciones preestablecidas. Generalmente, se expresa como la desviación estándar, la

desviación estándar relativa o el coeficiente de variación (CV) de una serie de mediciones y da una idea de los errores aleatorios que pudiesen presentarse.³⁴

Criterio de aceptación:

Coeficiente de variación del factor de respuesta menor o igual al 2.0%

1.4.1.3 Evaluación del filtro

Se determina si existe o no adherencia del fármaco al filtro utilizado durante el procedimiento de obtención de muestras del perfil de disolución.³⁴

Criterio de aceptación:

La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de las soluciones filtradas y sin filtrar no debe ser mayor que el 2.0%.

1.4.1.4 Estabilidad

Es la capacidad de un fármaco o medicamento de preservar sus características fisicoquímicas y su concentración en una solución, desde el momento de muestreo hasta el análisis de todas las muestras y su posible reanálisis. Se determinan las condiciones de temperatura y tiempo en el que la muestra permanece estable.³⁴

Criterio de aceptación:

La diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final no debe ser mayor que el 3.0%.

1.4.2 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL MEDICAMENTO

1.4.2.1 Linealidad del método

El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado.³⁴

Criterio de aceptación:

Coefficiente de regresión mayor o igual que 0.99

Error relativo debido a la regresión no mayor que el 3.0%

1.4.2.2 Exactitud del método

Expresa el grado de concordancia entre el valor que se acepta, ya sea como un valor verdadero convencional o un valor de referencia aceptado y el valor encontrado.³⁴

Criterio de aceptación:

El promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad no debe variar con respecto a la cantidad nominal en más de 3.0% en cada punto.

1.4.2.3 Precisión del método

La precisión del método se evalúa como Repetibilidad y reproducibilidad.³⁴

1.4.2.3.1 Repetibilidad

Expresa la precisión bajo las mismas condiciones de operación en un corto periodo de tiempo, utilizando el mismo analista, con el mismo equipo.

Criterio de aceptación:

El coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no debe ser mayor que el 3.0%.

1.4.2.3.2 Reproducibilidad

Expresa la precisión del método analítico, ante diferentes analistas, días o equipos. Se debe realizar al menos tres determinaciones independientes por día y por analista.

Criterio de aceptación:

El %CV global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3%

1.4.2.4 Selectividad del método

Es la habilidad de un método analítico para medir exacta y específicamente el fármaco de interés en presencia de impurezas, productos de degradación o excipientes que puedan estar presentes en la muestra. Se debe verificar que los componentes del medio de disolución o cualquier otro reactivo utilizado durante la preparación de la muestra, no generan alguna señal que pueda interferir con la correspondiente a la del principio activo en estudio.³⁴

Criterio de aceptación:

Cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.

1.5 SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) fue publicado en 1995, y está basado en un sólido fundamento científico para clasificar a un fármaco tomando en cuenta parámetros tales como solubilidad y permeabilidad, los cuales están estrechamente ligados con el proceso de absorción, y tiene como objetivo, determinar la posibilidad de establecer correlaciones in vitro-in vivo, de acuerdo a la clasificación a la cual pertenezca el fármaco. De acuerdo con lo anterior, este sistema de clasificación se utiliza para la bioxención de pruebas de bioequivalencia, sin embargo, también puede dar una perspectiva del comportamiento de los fármacos antes de la realización de las pruebas en humanos^{35,36}.

De acuerdo con el SCB, los fármacos se pueden clasificar en cuatro categorías, basados en su solubilidad y permeabilidad.

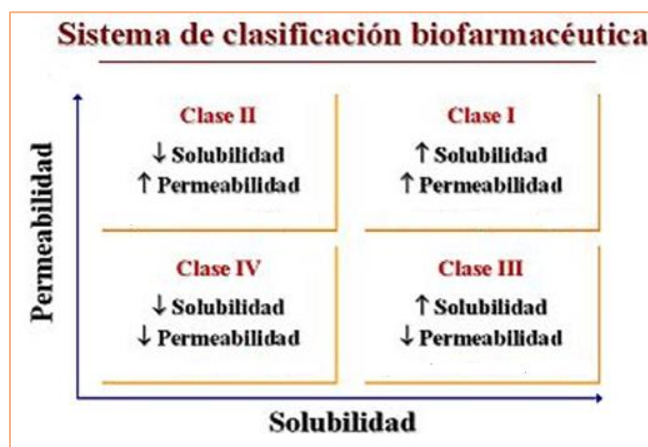


Figura 4. Sistema de clasificación biofarmacéutica

En el caso de fármacos de baja solubilidad / alta permeabilidad (clase 2), como la pioglitazona, la disolución del fármaco puede ser el paso limitante de la velocidad para la absorción del fármaco y por lo tanto, se puede esperar una correlación in vitro-in vivo.³⁷ Un fármaco se considera altamente soluble cuando la dosis más alta es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7,5 (en un volumen de 250 ml).³⁸

1.6 DISOLUCIÓN

La disolución es el proceso por medio del cual una sustancia se dispersa en otra, a nivel molecular y el proceso está determinado por la afinidad que existe entre ambas especies moleculares.³⁹

Tras la administración de un medicamento con una forma de dosificación sólida oral, éste debe sufrir una serie de etapas para que su absorción sea la óptima y de esta manera se dé el efecto farmacológico deseado. Dichas etapas corresponden a: liberación, disolución, difusión y absorción.⁴⁰

En algunos casos, la disolución del fármaco puede llegar a ser un problema ya que si es muy lenta en comparación con la absorción, la velocidad a la que el fármaco se disuelva controlará completamente la etapa de su absorción y por lo tanto, el inicio e intensidad del efecto farmacológico. Cuando lo anterior sucede, se dice que la disolución es el paso limitante para los procesos posteriores. Esto se aplica particularmente a los fármacos poco solubles en medio acuoso.³⁹

Por todo lo anterior, es de suma importancia la realización de pruebas de disolución *in vitro* ya que de esta manera se podrá predecir el comportamiento *in vivo* de los medicamentos. Además, la prueba de disolución de un fármaco a partir del medicamento es importante desde varios puntos de vista:

1. Como prueba fisicoquímica rutinaria de control de calidad.
2. Como indicador durante el desarrollo de nuevos medicamentos.
3. Como indicador de biodisponibilidad, a efecto de establecer la bioequivalencia de medicamentos genéricos.^{40,41}

1.6.1 Perfil de disolución

Es la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.³⁴

Las condiciones para llevar a cabo la prueba de disolución para tabletas de pioglitazona no se encuentra en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM), sin embargo cuando algo así sucede se consultan farmacopeas de otros países. Las especificaciones indican el uso del aparato 2 (paletas), a una velocidad de agitación de 75 rpm y 900 mL de la mezcla ácido clorhídrico 0.2 N: cloruro de potasio (150mg/mL) a pH de 2, como medio de disolución, siendo el requerimiento de no menos del 85% disuelto a los 30 minutos (Q).^{30,42}

Los perfiles de disolución determinan la concentración del fármaco disuelto en distintos momentos durante el proceso de disolución. Se representan mediante una curva característica que incluye la concentración del fármaco contra el tiempo.⁴³ Existen distintas metodologías para llevar a cabo la comparación de los perfiles de disolución, en México se realiza a través de la NOM-177-SSA1-2013 en la que se establece el cálculo del factor de similitud. El cual relaciona los porcentajes disueltos tanto del medicamento de referencia como el de prueba.

Sin embargo, el porcentaje del coeficiente de variación del porcentaje disuelto deberá ser menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, para poder comparar los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2). Si el resultado es un valor cercano a 100, en un intervalo entre 50 y 100, indica perfiles de disolución similares.⁴⁴

Algunos de los Criterios y requisitos para la evaluación de perfiles de disolución como prueba de intercambiabilidad para formas farmacéuticas de liberación inmediata, se describen en la NOM-177-SSA1-2013, entre los que destacan:

- La prueba debe realizarse con un lote de producción. Es decir, todas las unidades del medicamento deberán corresponder al mismo lote.

- El medicamento de referencia (innovador) será el indicado por la Secretaría de Salud, y deberá estar comercialmente disponible.
- Tanto el medicamento de prueba como de referencia deberán tener una fecha de caducidad vigente.
- Previo a la realización del perfil de disolución, se deberá realizar la validación del método analítico para la cuantificación de las muestras obtenidas del perfil de disolución. Dicha validación deberá realizarse tanto para el medicamento de referencia como el de prueba por el método del estándar adicionado.
- Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como el de referencia, en las mismas condiciones experimentales.
- Se deberán seleccionar al menos 5 tiempos de muestreo que permitan caracterizar apropiadamente el proceso de disolución.
- Comparar los perfiles de disolución, mediante el cálculo del factor de similitud (f_2).

1.6.2 Factor de similitud (f_2)

El factor de similitud (f_2) es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma del cuadrado del error y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución promedio entre la curva del perfil de disolución del medicamento de referencia y la curva del perfil de disolución del medicamento de prueba.⁴⁵

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{i=1}^n (R_i - T_i)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

2. JUSTIFICACIÓN

En México existe una gran cantidad de personas que no poseen recursos económicos ni asistencia médica por parte de las Instituciones de Salud, las cuales no tienen acceso a los medicamentos indicados para el tratamiento de la diabetes ya que los precios pueden llegar a ser muy altos.

Sin embargo, en el mercado se encuentran disponibles los llamados medicamentos genéricos, los cuales tienen un costo accesible para la mayoría de la población. Para asegurar que dichos medicamentos puedan ser prescritos en sustitución de medicamentos innovadores es necesario realizar las pruebas de intercambiabilidad, una de ellas es el perfil de disolución del principio activo.

3. HIPÓTESIS

Los perfiles de disolución de tabletas de Pioglitazona del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos antidiabéticos Glitacar-1® y Gliozac comercializados en México son similares.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GENERAL

Comparar los perfiles de disolución de tabletas de Pioglitazona del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos antidiabéticos, Glitacar-1® y Gliozac, comercializados en México.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar pruebas de control de calidad a las tabletas de Pioglitazona, éstas incluyen: friabilidad, dureza, desintegración, valoración del principio activo, uniformidad de contenido.
- Validar el método analítico por espectrofotometría UV para la cuantificación de tabletas de Pioglitazona, que incluye: selectividad, linealidad, precisión, repetibilidad, reproducibilidad y estabilidad, de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013.
- Realizar los perfiles de disolución de tabletas de Pioglitazona del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos, Glitacar-1® y Gliozac, de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 10ª edición).
- Calcular el factor de similitud (f_2) de los medicamentos genéricos y del medicamento innovador. Si el valor de f_2 es mayor o igual a 50, en el medio o en los 3 medios de disolución según aplique, los perfiles de disolución son similares.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 SELECCIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

Las tabletas del medicamento genérico Gliozac fueron amablemente donadas por la empresa farmacéutica Productos Maver, S.A de C.V., mientras que las tabletas del medicamento genérico Glitacar-1® y el medicamento innovador Zactos® fueron compradas directamente en la farmacia. Éste último, de acuerdo a la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles a incorporarse al Catálogo de medicamentos genéricos, se señala como el medicamento de referencia mientras que los otros dos se consideran como medicamentos genéricos.

Algunas de las generalidades de los medicamentos, utilizados durante el estudio, se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los medicamentos

Característica	Medicamento innovador	Medicamento genérico	Medicamento genérico
Denominación distintiva	Zactos®	Glitacar-1®	Gliozac
Forma farmacéutica	Tabletas	Tabletas	Tabletas
Dosis	15 mg	15 mg	15 mg
Número de lote	C127651E	H05117	134911
Fabricante	Eli Lilly y Compañía de México, S.A de C.V.	Liomont, S.A de C.V	Productos Maver S.A de C.V.
Fecha de caducidad	OCT 2014	MAY 2015	NOV 2015

Se utilizaron, tanto para las pruebas de control de calidad como para la prueba de perfil de disolución, las tabletas de pioglitazona de 15 mg del medicamento innovador Zactos® como las tabletas de pioglitazona de 15 mg de los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac (Figura 3).



Figura 3. Medicamentos utilizados durante el estudio

5.2 REACTIVOS

Los reactivos, grado HPLC o grado reactivo, que se utilizaron durante las pruebas de control de calidad, la validación del método analítico y el perfil de disolución fueron adquiridos en diversas compañías, mientras que el agua grado HPLC fue obtenida de un equipo de purificación de agua (Tabla 2).

Tabla 2. Reactivos utilizados en el estudio

Nombre / Grado	Proveedor	Lote
Acetonitrilo / HPLC	JT BAKER	P26C58
Acetato de amonio/Reactivo	JT BAKER	M32C65
Ácido acético/ Reactivo	Reactivos analíticos	100211-AM
Agua /HPLC	No aplica	No aplica
Cloruro de potasio/Reactivo	JT BAKER	0000057500
Ácido clorhídrico/Reactivo	JT BAKER	M48C09
Metanol / HPLC	JT BAKER	P14C23

5.3 EQUIPOS

Los equipos e instrumentos que se utilizaron durante el estudio fueron previamente calibrados y verificados por el personal calificado (Tabla 3).

Tabla 3. Equipos utilizados durante el estudio

Equipo o instrumento	Marca	Modelo
Balanza analítica	Ohaus	V12130
Bomba de vacío	Waters	BOA-U152-AA
Cromatógrafo	Agilent	1200
Espectrofotómetro	Cole Parmer	SQ-2800
Refrigerador	Admiral	LRP07JXSQ
Baño Ultrasónico	Fisher Scientific	FS30H
Disolutor	Tianjin Guoming	----
Purificador de agua	Purelab option	SR 715

5.4 ESTÁNDAR DE REFERENCIA

El estándar de referencia primario, que se utilizó para las pruebas de uniformidad de contenido, valoración del principio activo, validación del método analítico y el perfil de disolución, tuvo una pureza del 98% (Tabla 4).

Tabla 4. Estándar de referencia primario

Nombre	Clorhidrato de Pioglitazona
Marca	Toronto Researchs
Pureza	98 %
Lote	10-XJZ-179-1

5.5 CONDICIONES ANALÍTICAS

Las muestras obtenidas de las pruebas de control de calidad, validación del método analítico y el perfil de disolución, fueron leídas en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 269 nm y utilizando como blanco el medio de disolución (Tabla 5).

Tabla 5. Condiciones analíticas

Longitud de onda (nm)	269
Tamaño de celda (mm)	10
Tipo de celda	Cuarzo
Blanco	Medio de disolución

5.6 CONDICIONES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

Las condiciones en las que se llevaron a cabo los perfiles de disolución fueron establecidas por la Food and Drug Administration (FDA) en la que se indica la utilización del Aparato 2 (paletas). El volumen del medio de disolución fue de 900 mL y se preparó con una mezcla de ácido clorhídrico 0.2 N: cloruro de potasio (150 mg/mL) pH=2, se mantuvo a 37.0 ± 0.5 °C durante 60 minutos con una velocidad de agitación de 75 rpm (Tabla 6).

Tabla 6. Condiciones del perfil de disolución

Aparato	2 (paletas)
Medio de disolución	Ácido clorhídrico: Cloruro de potasio pH:2.0
Volumen del medio (mL)	900
Velocidad de agitación (rpm)	75 rpm
Temperatura (°C)	37.0 ± 0.5
Tiempos de muestreo (minutos)	5, 10, 15, 30, 45 y 60
Unidades empleadas	12 unidades de cada medicamento
Referencias	FDA, FEUM 10ª edición
Método de desgasificación	Vacío
Reposición del medio de disolución	Sin reposición de medio

5.7 PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

5.7.1 **Fase móvil:** Acetonitrilo: acetato de amonio 0.1 M: ácido acético glacial (25:25:1).

5.7.2 **Medio de disolución:** Ácido clorhídrico y solución amortiguadora de cloruro de potasio, pH 2.0: se mezclan 50 mL de ácido clorhídrico 0.2 N y 150 ml de solución de cloruro de potasio (150 mg/mL), se diluye

con agua hasta 1 L, y se ajusta con ácido clorhídrico 5 N a un pH de 2.0.

5.7.3 **Ácido clorhídrico 0.1 N:** En un matraz volumétrico de 1000 mL, se colocan 200 mL de agua grado HPLC y se agregan lentamente 8.5 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría a temperatura ambiente y se lleva a volumen de 1000 mL con agua grado HPLC.

5.7.4 **Ácido clorhídrico 0.2 N:** En un matraz volumétrico de 1000 mL, se colocan 200 mL de agua grado HPLC y se agregan lentamente 17 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría a temperatura ambiente y se lleva a volumen de 1000 mL con agua grado HPLC.

5.7.5 **Cloruro de potasio (150 mg/mL):** En un matraz volumétrico de 1000 mL, se colocan 200 mL de agua grado HPLC, se agregan 150 gramos de cloruro de potasio y se agita. Se llevar al volumen de 1000 mL con agua grado HPLC.

5.7.6 **Ácido clorhídrico 5 N:** En un matraz volumétrico de 100 mL, se colocan 30 mL de agua grado HPLC y se agregan lentamente 42.5 mL de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría a temperatura ambiente y se afora a 100 mL con agua grado HPLC.

5.8 PREPARACIÓN DE ESTÁNDARES

5.8.1 UNIFORMIDAD DE DOSIS

5.8.1.1 **Preparación de referencia (26 µg/mL):** Se pesan 1.3 mg de clorhidrato de pioglitazona, se disuelven con 5 mL de metanol, se sonica por 5 minutos y se afora a 50 mL con la mezcla metanol: ácido clorhídrico 0.1 N (9:1).

5.8.1.2 **Preparación de la muestra (24 µg/mL):** Se transfiere una tableta de pioglitazona a un matraz volumétrico de 50 mL, se agregan 5 mL de HCl 0.1 N y se agita hasta que la tableta se desintegre por completo. Se agregan 35 mL de metanol y se agita vigorosamente durante diez minutos. Se diluye con metanol al volumen de 50 mL, se mezcla bien y se centrifuga. Se toma una alícuota de 4 mL del sobrenadante y se afora a 50 mL con la mezcla metanol: ácido clorhídrico 0.1 N (9:1).

5.8.2 VALORACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

5.8.2.1 **Preparación de referencia (50 µg/mL):** Se pesan 12.5 mg de la sustancia de referencia clorhidrato de pioglitazona, se transfiere a un matraz volumétrico de 25 mL y se lleva al aforo con metanol. Se toma una alícuota de 2.5 mL y se afora a 25 mL con fase móvil (acetonitrilo: acetato de amonio 0.1 M: ácido acético glacial (25:25:1)).

5.8.2.2 **Solución concentrada de adecuación del sistema (Clorhidrato de pioglitazona 0.5 mg/mL: benzofenona 0.13 mg/mL):** Se pesan 12.5 mg de la sustancia de referencia clorhidrato de pioglitazona y 3.25 mg de benzofenona, se transfieren a un matraz volumétrico de 25 mL y se afora con metanol.

5.8.2.3 **Solución de adecuación del sistema (50 µg/mL):** Se toma una alícuota de 2.5 mL de la solución anterior y se lleva al aforo de 25 mL con fase móvil (acetonitrilo: acetato de amonio 0.1 M: ácido acético glacial (25:25:1)).

5.8.2.4 **Preparación de la muestra (45 µg/mL):** Se pesan no menos de veinte tabletas, se calcula su peso promedio y se trituran a polvo fino. Se transfiere una porción de polvo, equivalente a aproximadamente 23 mg de pioglitazona a un matraz volumétrico y se agregan 50 mL de metanol. Se somete a la acción de un baño de ultrasonido durante 2 minutos y luego se centrifuga. Se toma una alícuota de 2.5 mL del sobrenadante de la solución anterior y se afora a 25 mL con fase móvil (acetonitrilo: acetato de amonio 0.1 M: ácido acético glacial (25:25:1)).

5.8.3 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO

5.8.3.1 **Solución stock 1:** Se pesan 11.24 mg de la sustancia de referencia de clorhidrato de pioglitazona, se disuelven con 10.0 mL de metanol, se sonica por 5 minutos y se afora a 200 mL con medio de disolución (ácido clorhídrico 0.2 N: solución amortiguadora de cloruro de potasio (150 mg/mL), pH 2.0).

5.8.3.2 **Solución stock 2 (Contiene aprox. Pioglitazona, 50 µg / mL):** Se obtiene el polvo del medicamento, triturando 20 tabletas previamente pesadas, para establecer el peso promedio del medicamento y se calcula el peso equivalente de pioglitazona tomando en cuenta la cantidad nominal. Se pesa la cantidad de polvo equivalente a 11.24 mg de pioglitazona, se transfiere a un matraz volumétrico de 200 mL y se disuelve con 10 mL de metanol; se sonica por 5 minutos y se afora con medio de disolución (acetonitrilo: acetato de amonio 0.1 M: ácido acético glacial (25:25:1)).

5.9 CURVAS DE CALIBRACIÓN Y PUNTOS CONTROL

La curva de calibración y puntos control para la evaluación del **sistema** se prepararon a partir de la solución stock 1, (Tabla 7).

Tabla 7. Curva de calibración y puntos control para evaluación del sistema

Curva de calibración	Alícuota (mL) Solución stock 1	Aforo (mL) Medio de disolución	Concentración (µg/mL)
CC01	2	25	4
CC02	4		8
CC03	6		12
CC04	8		16
CC05	10		20
PCB	3	25	6
PCM	7		14
PCA	9		18

La curva de calibración y puntos control para evaluación del **método** (método estándar adicionado) se prepararon a partir de las soluciones Stock 1 y Stock 2, (Tabla 8).

Tabla 8. Curva de calibración y puntos control para evaluación del método

Curva de calibración	Alícuota (mL) solución Stock 1	Alícuota (mL) solución Stock 2	Aforo (mL) Medio de disolución	Concentración (µg/mL)
CC01	1	1	25	4
CC02	3			8
CC03	5			12
CC04	7			16
CC05	9			20
PCB	2			6
PCM	6			14
PCA	8			18

La curva de calibración y puntos control para la evaluación del **perfil de disolución** se prepararon a partir de la solución stock 1 (Tabla 9).

Tabla 9. Curva de calibración y puntos control para evaluación del perfil de disolución.

Punto de la curva de calibración	Alícuota (mL) Solución Stock 1	Aforo (mL) Medio de disolución	Concentración (µg/mL)
CC01	2	25	4
CC02	4		8
CC03	6		12
CC04	8		16
CC05	10		20
PCB	3	25	6
PCM	7		14
PCA	9		18

5.10 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

5.10.1 Apariencia

Se tomaron al azar tabletas de cada uno de los medicamentos del estudio y se observaron cuidadosamente, se tomó en cuenta la forma, el color, el tamaño y la presencia de puntos, manchas o algún otro contaminante.

El criterio de aceptación que se estableció es que fueran tabletas redondas, de color blanco, libre de imperfecciones y partículas extrañas visibles.

5.10.2 Espesor

Se utilizaron 10 tabletas de cada uno de los medicamentos analizados, para medir el espesor con el Vernier. Se calculó el valor promedio del espesor de las tabletas en mm así como la desviación estándar y el coeficiente de variación.

5.10.3 Dureza

Se determinó la dureza de 10 tabletas de cada uno de los tres medicamentos analizados con un durómetro Vankel. Se calculó el valor promedio de la dureza de las tabletas en kilopascuales, la desviación estándar y el coeficiente de variación.

5.10.4 Friabilidad

Se pesó en una balanza analítica una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible al peso de 6.5 g y se registró el peso exacto de las tabletas juntas (peso inicial), se colocaron en el tambor del friabilizador y se hizo girar a 25 r.p.m por un periodo de 4 minutos. Posteriormente, se retiraron las tabletas del friabilizador, se quitó el polvo suelto de las tabletas cuidadosamente y se pesaron con exactitud las tabletas juntas (peso final). Se determinó la diferencia en peso y el porcentaje de pérdida de peso.

5.10.5 Uniformidad de dosis

Se eligieron 10 tabletas al azar de cada uno de los medicamentos del estudio, se pesaron individualmente en la balanza analítica y se registró su peso. Posteriormente, se preparó la solución del estándar de pioglitazona y la solución de la muestra de acuerdo a lo establecido en el punto **5.8.1**.

Se determinó la absorbancia de la solución del estándar de pioglitazona y de la solución de la muestra a la longitud de onda de 269 nm usando celdas de cuarzo de 1 cm y medio de disolución como blanco de ajuste. Se realizó el cálculo del porcentaje de pioglitazona encontrada por tableta por medio de la siguiente fórmula:

$$\% \text{ Pioglitazona/tableta} = (A_{\text{sm}} / A_{\text{std}}) * (C_{\text{std}} / C_{\text{m}}) * 10$$

Donde:

Abs_m = Absorbancia de la solución muestra

Abs_{std} = Absorbancia de la solución estándar

C_{std} = Concentración de la solución estándar ($\mu\text{g/mL}$)

C_m =Concentración de la solución muestra ($\mu\text{g/mL}$)

5.10.6 Ensayo de identidad

5.10.6.1 Método General de Análisis 0241. Se preparó la solución estándar de pioglitazona y la solución muestra, de acuerdo a lo establecido en el punto **5.8.2**. Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para la valoración del principio activo. El tiempo de retención obtenido en el cromatograma con la preparación de la solución muestra corresponde al obtenido en el cromatograma con la preparación de la solución estándar de pioglitazona.

5.10.6.2 Método General de Análisis 0361. Preparación de la muestra (25 $\mu\text{g/mL}$). Se pesó el equivalente a 1.25 mg de pioglitazona, a partir de las tabletas reducidas a polvo fino, se transfirieron a un matraz volumétrico de 50 mL y se llevó al aforo con ácido clorhídrico 0.1 N. El espectro de absorción UV de la preparación de prueba, obtenido como se indica en la prueba de uniformidad de contenido, presenta máximos y mínimos a las mismas longitudes de onda que el de la preparación estándar. El espectro de absorción Ultra-Violeta presenta un máximo entre 267 y 271 nanómetros.

5.10.6 Valoración del principio activo

La valoración del principio activo se realizó con 20 tabletas pulverizadas, a partir de las cuales se preparó la solución muestra, de cada uno de los medicamentos del estudio y se comparó el tiempo de retención de las muestras con la solución del estándar de referencia de pioglitazona. Se utilizó la técnica de cromatografía líquida de alta eficiencia (HPLC), bajo las condiciones analíticas que se detallan en la Tabla 10.

Tabla 10. Condiciones analíticas para la valoración del principio activo

Equipo	Cromatógrafo Agilent
Modelo	Compact LC 1120
Detector	UltraVioleta
Columna	Zorbax Eclipse Plus C18 4.6x150 mm 5 micras
Temperatura de la columna	25 ± 2.5 °C
Longitud de onda	269 nm
Velocidad de flujo	0.7 mL/minuto
Tiempo de retención	7 minutos aproximadamente

Las soluciones de adecuación del sistema, del estándar de pioglitazona y de las muestras se prepararon de acuerdo a lo establecido en el punto **5.8.2**.

Se inyectaron en el cromatógrafo 20 µL de la solución de adecuación del sistema y se obtuvo el cromatograma correspondiente. Posteriormente se inyectó, repetidas veces, 20 µL de la preparación de referencia y se registró el cromatograma. Una vez cumplidos los parámetros de adecuación del sistema, se inyectaron en el cromatógrafo, por separado, volúmenes iguales (20 µL) de la preparación de referencia y de la preparación de muestra y se obtuvieron los cromatogramas.

La prueba se realizó para cada uno de los medicamentos del estudio y se calculó la cantidad de Pioglitazona en la porción de polvo para cada uno de ellos. El porcentaje del contenido del principio activo de pioglitazona se calculó mediante la comparación

con el estándar de referencia a partir de las alturas de la señal correspondiente a la solución estándar y las soluciones muestra, con respecto a la siguiente fórmula:

$$\% \text{ P.A.} = (r_U / r_S) * (C_S / C_U) * 100$$

Donde:

%P.A.= Porcentaje del principio activo

r_U = Altura del pico de la solución muestra

r_S = Altura del pico de la solución del estándar de referencia

C_U = Concentración de pioglitazona en la solución muestra

C_S = Concentración de pioglitazona en la solución estándar

5.11 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL FÁRMACO EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN

5.11.6 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL FÁRMACO

5.11.6.2 Linealidad del sistema

Se determinó construyendo la curva de calibración, por duplicado, con 5 puntos de concentración preparadas a partir de la misma solución stock 1 por dilución independiente. El intervalo de concentraciones medidas fue del 20 al 120%; es decir, 4 a 20 $\mu\text{g/mL}$ (ver punto 5.9). Se leyeron las dos curvas de calibración en el espectrofotómetro, de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto 5.5.

Los resultados obtenidos se sometieron a un cálculo de regresión lineal para obtener el coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión (Tabla 11).

Tabla 11. Fórmulas para el cálculo de regresión lineal

$\%CV_{y/x}$	Error relativo debido a la regresión	$\%CV_{y/x} = \frac{S_{y/x}}{\bar{y}}(100)$
r	Coefficiente de correlación	$r = \frac{\sum_i(x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_i(x_i - \bar{x})^2 \sum_i(y_i - \bar{y})^2}}$ <p><i>\bar{x}, \bar{y} son las medias aritméticas de x e y.</i></p>

5.11.6.3 Precisión del sistema

Se determinó calculando el coeficiente de variación del factor de respuesta de cada uno de los puntos de concentración de las dos curvas de calibración (Tabla 12).

Tabla 12. Fórmulas para el cálculo del factor respuesta y el coeficiente de variación

FR	Factor respuesta	$FR = \frac{\text{Respuesta analítica}}{\text{Concentración}}$
% CV	Coefficiente de variación	$\%CV = \frac{\text{Desviación estándar} * 100}{\text{Promedio}}$

5.11.6.4 Evaluación del filtro

Se determinó analizando una curva de calibración y los puntos control por triplicado a partir de la solución stock 1. Las soluciones se procesaron de la siguiente manera:

Muestras sin filtrar: Se leyeron directamente las muestras sin filtrar en el espectrofotómetro, de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto **5.5**.

Muestras filtradas: Se filtraron las muestras con acrodiscos de 0.45 μm , se leyeron en el espectrofotómetro, de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto **5.5**.

5.11.6.5 Estabilidad

Se preparó una curva de calibración y los puntos control (bajo, medio, alto) por triplicado, a partir de la misma solución stock 1. Se separaron inmediatamente en tubos de vidrio con tapón de baquelita de 16x100 mm, 10 mL de los puntos control preparados, generando 5 grupos con tres puntos control cada uno. Los grupos se almacenaron de la siguiente manera:

Dos grupos en refrigeración a 6.0 ± 2.0 °C, dos grupos más a temperatura ambiente a 25.0 °C y se leyó inmediatamente el último grupo en el espectrofotómetro de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto **5.5**, junto con una curva de calibración; esta lectura correspondió al periodo 1, es decir, cero horas.

Pasadas 4 horas (Período 2), se preparó una curva de calibración y se leyó en el espectrofotómetro de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto **5.5**, junto con un grupo de puntos control almacenado en refrigerador y un grupo de puntos control almacenado en condiciones ambientales. Las muestras almacenadas en el refrigerador se mantuvieron a temperatura ambiente 15 minutos antes de su lectura.

Pasadas 8 horas (Período 3), se preparó una curva de calibración y se leyó en el espectrofotómetro de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto 5.5, junto con un grupo de puntos control almacenado en refrigerador y un grupo de puntos control almacenado en condiciones ambientales. Las muestras almacenadas en el refrigerador se mantuvieron a temperatura ambiente 15 minutos antes de su lectura.

Pasadas 36 horas (Período 4), se preparó una curva de calibración y se leyó en el espectrofotómetro de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto 5.5, junto al último grupo de puntos control almacenados en refrigerador y el grupo almacenado en condiciones ambientales. Las muestras almacenadas en el refrigerador se mantuvieron a temperatura ambiente 15 minutos antes de su lectura.

Se calculó el porcentaje de recuperación (Tabla 13) de todas las absorbancias obtenidas y se obtuvo la diferencia absoluta entre las muestras analizadas inicialmente, período 1, y las muestras de los tres períodos siguientes; 2, 3 y 4.

Tabla 13. Fórmula para cálculo del porcentaje de recuperación

% Recuperación	Porcentaje de recuperación	$\%Recobro = \frac{Valor\ obtenido}{Valor\ teórico} * 100$
-----------------------	----------------------------	--

5.11.7 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL MEDICAMENTO

5.11.7.2 Linealidad del método

Se determinó preparando la curva de calibración por triplicado, con 5 puntos de concentración, a partir de la solución stock 1 y 2 por dilución independiente. Los resultados obtenidos se sometieron a un cálculo de regresión lineal para obtener el coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión.

5.11.7.3 Exactitud del método

Se determinó con los datos obtenidos en la linealidad del método. Se calculó el promedio del porcentaje de recuperación y la variación. Para evaluar la exactitud en todo el intervalo lineal se midió el porcentaje de recuperación a cada nivel de concentración.

5.11.7.4 Precisión del método

5.11.7.4.1 Repetibilidad

Con los datos obtenidos en la linealidad del método, se calculó el porcentaje de recuperación y se determinó el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos.

5.11.7.4.2 Reproducibilidad

Se determinó preparando una curva de calibración y los puntos control por triplicado a partir de la solución stock 1 y 2.

Día 1: Se prepararon una curva de calibración sencilla y los puntos control por triplicado (baja, media y alta) y se leyeron en el espectrofotómetro de acuerdo a las condiciones establecidas en el punto **5.5**. Se realizó esta actividad con los tres medicamentos.

Día 2: Se repitió la actividad descrita anteriormente en un segundo día, bajo las mismas condiciones.

Se calculó para todos los datos obtenidos, el porcentaje de recuperación y se determinó el coeficiente de variación.

5.11.7.5 Selectividad del método

Se colocó un blanco del medio de disolución al inicio de cada secuencia para leer en el espectrofotómetro. Para demostrar la selectividad del método para pioglitazona ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no produjo un error mayor al aceptado en precisión y exactitud. Se verificó que los componentes del medio de disolución, no generaron alguna señal que pudiera interferir con la correspondiente a la del principio activo en estudio.

5.12 PROCEDIMIENTO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

Se etiquetaron los tubos de ensaye, con el número de muestra (M), el número de tiempo recolectado (T) y el tipo de medicamento analizado colocando una (R) si se trataba del medicamento de referencia, o una (P1) si era el medicamento de prueba Glitacar-1® o una (P2) si se trataba del medicamento de prueba Gliozac. Por ejemplo: Muestra 5, segundo tiempo del medicamento de referencia:

M5 T2 R

La disolución, de las 12 tabletas de cada uno de los medicamentos, se llevó a cabo en un disolutor marca Tianjin Guoming. De acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 10^a) se utilizó el Aparato 2 (paletas), el cual fue verificado y calibrado según la NOM-177-SSA1-2013. El medio de disolución se preparó de acuerdo a lo establecido en el punto 5.7.2, se calentaron a 41 °C, 12 litros del medio de disolución y se desgasificaron utilizando una bomba de vacío. Con una probeta verificada de 1000 mL, se transfirieron 900 mL del medio de disolución (ácido clorhídrico: cloruro de potasio) a cada uno de los vasos del sistema de disolución teniendo cuidado de no introducir aire y se verificó que no quedaran burbujas en las paredes del vaso.

Se esperó a que el medio de disolución llegara a la temperatura de 37.0 ± 0.5 °C, mientras el sistema de disolución se mantuvo programado a 75 rpm.

Alcanzada la temperatura de 37.0 ± 0.5 °C deseada, se colocaron las tabletas (previamente pesadas) en las ranuras del cabezal del disolutor para cada vaso correspondiente y se inició la prueba con las condiciones programadas.

Se colectaron las muestras a los siguientes tiempos: 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos, tomando 10 mL de muestra, sin reposición de volumen. Se filtró cada una de las muestras con acrodiscos de $0.45 \mu\text{m}$; se leyeron en el espectrofotómetro el blanco del medio de disolución, la curva de calibración, las muestras y los puntos control, de acuerdo a las condiciones preestablecidas.

Se intercalaron los perfiles de disolución de los medicamentos de la siguiente manera: 3 tabletas referencia Zactos®, 3 tabletas prueba Glitacar-1®, 3 tabletas prueba Gliozac, 3 tabletas prueba Gliozac, 3 tabletas prueba Glitacar-1®, 3 tabletas referencia Zactos®, 3 tabletas referencia Zactos®, 3 tabletas prueba Glitacar-1®, 3 tabletas prueba Gliozac, 3 tabletas prueba Gliozac, 3 tabletas prueba Glitacar-1®, 3 tabletas referencia Zactos®.

5.12.6 Cálculo del porcentaje disuelto

Se realizó el cálculo del porcentaje del principio activo disuelto al *i*-ésimo tiempo de muestreo (%*Di*) de acuerdo a lo establecido en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM 10ª. Edición 2011).

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

Donde:

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

Dosis = Miligramos del principio activo indicados en la etiqueta.

5.12.7 Factor de similitud f_2

Para realizar la comparación de los perfiles de disolución de las tabletas de pioglitazona de los medicamentos genéricos, Glitacar-1® y Gliozac, con el perfil de disolución de las tabletas del medicamento innovador Zactos® se utilizó el factor de similitud (f_2) de acuerdo a lo establecido en la NOM-177-SSA1-2013, y de esta manera determinar si los medicamentos son intercambiables.

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

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo

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

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

6 RESULTADOS

6.10 PRUEBAS DE CONTROL DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

6.10.6 Apariencia

Las tabletas elegidas al azar para la evaluación de la apariencia cumplieron satisfactoriamente con el criterio de aceptación, ya que todas las tabletas tienen una forma redonda, son de color blanco y están libres de imperfecciones y partículas extrañas visibles (Tabla 14).

Tabla 14. Apariencia de las tabletas de cada uno de los medicamentos del estudio



6.10.7 Espesor

Se midió el espesor de 10 tabletas de cada una de las marcas analizadas, las cuales no presentaron mayor variación y cumplieron satisfactoriamente con este parámetro (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados de la prueba de control de calidad: espesor

Medicamento	Zactos®	Glitacar-1®	Gliozac
Promedio (mm)	1.43	1.52	1.65
Desviación estándar	0.04	0.03	0.07
% Coeficiente de variación	2.8	2.0	4.2

6.10.8 Dureza

Las tabletas de los tres medicamentos analizados, presentaron una dureza muy variada, ya que el promedio en Kilopascales para Zactos®, Glitacar-1® y Gliozac fue de 8.6, 5.7 y 3.4, respectivamente (Tabla 16).

Tabla 16. Resultados de la prueba de control de calidad: dureza

Medicamento	Zactos®	Glitacar-1®	Gliozac
Promedio (kPa)	8.6	9.5	4.1
Desviación estándar	0.39	0.49	0.32
% Coeficiente de variación	4.5	5.2	7.9

6.10.9 Friabilidad

Los resultados indican que las tres marcas analizadas cumplieron con la prueba de friabilidad, ya que el criterio de aceptación no fue mayor al 1%, demostrando así que presentan una buena resistencia a la abrasión o al desgaste por transporte (Tabla 17). Las tabletas no presentaron ruptura alguna.

Tabla 17. Resultados de friabilidad

Medicamento	Zactos®	Glitacar-1®	Gliozac
Peso inicial (mg)	2395.3	3037.5	2045.4
Peso final (mg)	2392.5	3029.9	2036.3
% CV	0.12	0.25	0.44

6.10.10 Uniformidad de dosis

Los resultados muestran un contenido de pioglitazona cercano al 100% en cada una de las tabletas de las tres marcas analizadas (Tabla 18). Con lo anterior, se asegura que las tabletas contienen la cantidad en mg que se indica en el marbete.

Tabla 18. Resultados de uniformidad de contenido

Medicamento	Zactos®	Glitacar-1®	Gliozac
Promedio	98.66	100.59	99.72
Desviación estándar	1.02	3.80	2.56
% Coeficiente de variación	1.03	3.78	2.57

6.10.11 Valoración del principio activo

La prueba de valoración cumplió satisfactoriamente con el criterio de aceptación, ya que las tabletas contienen no menos del 95% y no más de 105% de la cantidad de pioglitazona indicada en el marbete (Tabla 19).

Tabla 19. Resultados de la valoración del principio activo

Medicamento	Zactos®	Glitacar-1®	Gliozac
Promedio	98.80	99.77	97.66
Desviación estándar	1.03	0.99	0.05
% Coeficiente de variación	1.04	1.0	0.5

6.10.12 Ensayo de identidad

Se determinó la identidad del principio activo en las tabletas del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac, mediante dos pruebas: espectro de absorción UV y el tiempo de retención obtenido de la valoración. Los resultados cumplen con los criterios de aceptación establecidos, ya que tanto el estándar de pioglitazona como los medicamentos presentan un tiempo de retención de 7 minutos y un máximo a la longitud de onda de 269 nm.

El resumen de resultados de las pruebas de control de calidad de las tabletas de pioglitazona para cada uno de los medicamentos analizados se muestra en la Tabla 20.

Tabla 20. Resumen de los resultados de control de calidad de las tabletas analizadas.

Prueba	Zactos®	Glitacar-1®	Gliozac
Apariencia	Cumple	Cumple	Cumple
Espesor (mm)	1.43 (2.8)	1.52 (2.0)	1.65 (4.2)
Dureza (kPa)	8.6 (4.5)	9.5 (5.2)	4.1 (7.9)
Friabilidad (%)	0.12	0.25	0.44
Uniformidad de contenido (%)	98.66 (1.03)	100.59 (3.78)	99.72 (2.57)
Valoración del p.a. (%)	98.80 (1.03)	99.77 (1.0)	97.66 (0.5)
Ensayo de Identidad	Cumple	Cumple	Cumple

Los datos se expresan como el promedio y (% CV). Criterio: Cumple, de acuerdo a las especificaciones de la FEUM 10ª Edición.

6.11 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL FÁRMACO EN EL MEDIO DE DISOLUCIÓN

6.11.6 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL FÁRMACO

6.11.6.2 Linealidad del sistema

Se preparó por duplicado la curva de calibración, a partir de la misma solución stock 1 por dilución independiente y se leyeron en el espectrofotómetro obteniéndose los siguientes resultados, los cuales se sometieron a un cálculo de regresión lineal para obtener el coeficiente de regresión y el error relativo debido a la regresión, (Tabla 21).

Tabla 21. Resultados y promedio de las curvas de calibración del sistema

CC	Concentración (µg/ml)	Absorbancia (y)	y ²	x y
CC01	3.9984	0.1500	0.022500	0.599760
	3.9984	0.1480	0.021904	0.591763
CC02	7.9968	0.2450	0.0600	1.959216
	7.9968	0.2420	0.0586	1.935226
CC03	11.9952	0.3400	0.1156	4.078368
	11.9952	0.3410	0.1163	4.090363
CC04	15.9936	0.4370	0.1910	6.989203
	15.9936	0.4390	0.1927	7.021190
CC05	19.9920	0.5330	0.2841	10.655736
	19.9920	0.5330	0.2841	10.655736
Sumatoria (Σ)		3	1	48.576562
Promedio		0.3408	S Y/X,r : Error relativo debido a la regresión (% CV): 0.39	
Pendiente		0.024072		
Ordenada al origen		0.052050		
r		0.999961		
r ²		0.999923		

Se realizó el gráfico de la concentración de pioglitazona contra la absorbancia promedio obtenida, correspondiente a la linealidad del sistema (Figura 5).

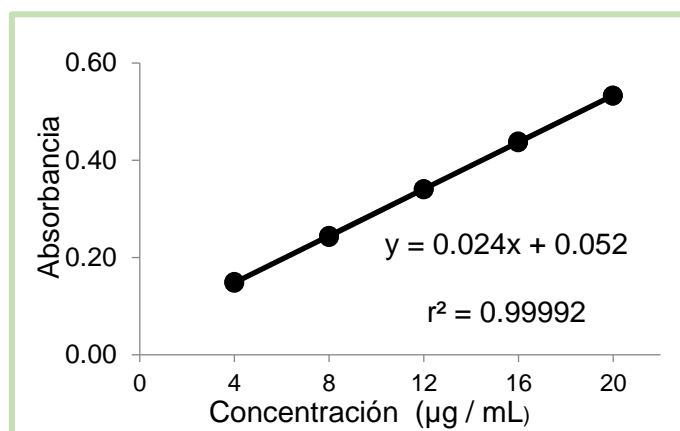


Fig. 5 Linealidad del sistema

6.11.6.3 Precisión del sistema

Se calculó el CV del factor de respuesta de cada uno de los puntos de las dos curvas de calibración, los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 22.

Tabla 22. Precisión del sistema

CC	Concentración (µg/ml)	Absorbancia	Factor respuesta	Promedio	SD	% CV																															
CC01	3.9984	0.1370	0.0343	0.0344	0.000177	0.51																															
		0.1380	0.0345				CC02	7.9968	0.2290	0.0286	0.0286	0.000088	0.31	0.2280	0.0285	CC03	11.9952	0.3160	0.0263	0.0263	0.000000	0.00	0.3160	0.0263	CC04	15.9936	0.4060	0.0254	0.0254	0.000044	0.17	0.4050	0.0253	CC05	19.9920	0.4940	0.0247
CC02	7.9968	0.2290	0.0286	0.0286	0.000088	0.31																															
		0.2280	0.0285				CC03	11.9952	0.3160	0.0263	0.0263	0.000000	0.00	0.3160	0.0263	CC04	15.9936	0.4060	0.0254	0.0254	0.000044	0.17	0.4050	0.0253	CC05	19.9920	0.4940	0.0247	0.0247	0.000035	0.14	0.4930	0.0247				
CC03	11.9952	0.3160	0.0263	0.0263	0.000000	0.00																															
		0.3160	0.0263				CC04	15.9936	0.4060	0.0254	0.0254	0.000044	0.17	0.4050	0.0253	CC05	19.9920	0.4940	0.0247	0.0247	0.000035	0.14	0.4930	0.0247													
CC04	15.9936	0.4060	0.0254	0.0254	0.000044	0.17																															
		0.4050	0.0253				CC05	19.9920	0.4940	0.0247	0.0247	0.000035	0.14	0.4930	0.0247																						
CC05	19.9920	0.4940	0.0247	0.0247	0.000035	0.14																															
		0.4930	0.0247																																		

6.11.6.4 Evaluación del filtro

Se prepararon los puntos control por triplicado a partir de la solución stock 1, se leyeron las muestras sin filtrar y filtradas a través de acrodiscos Millex PDVF, 14 mm Ø de 0.45 µm. La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de las soluciones filtradas y sin filtrar fue menor que el 2.0%, de tal manera que cumple con este parámetro (Tabla 23).

Tabla 23. Resultados de la evaluación del filtro

Punto control	% Recuperación filtrado	% Recuperación sin filtrar
PCB	99.44	97.94
	99.44	98.69
	100.19	98.69
PCM	100.98	99.70
	100.66	100.02
	100.34	100.02
PCA	100.74	99.99
	100.24	99.74
	100.49	99.99
Promedio	100.28	99.42
Diferencia absoluta	0.86 %	

6.11.6.5 Estabilidad

Los puntos control fueron preparados a partir de la misma solución stock 1 por dilución independiente, y se separaron en 5 grupos que se mantuvieron bajo dos condiciones: refrigeración (4 ± 2 °C) y temperatura ambiente, y se leyeron a las 0, 4, 8 y 36 horas. Los resultados obtenidos, indican que la diferencia absoluta del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final en ambas condiciones fue menor al 3%, se muestran en la Tabla 24.

Tabla 24. Resultados de la estabilidad de las muestras en refrigeración y temperatura ambiente

Periodo	Porcentaje de recuperación (%)			% Promedio	CV (%)	Diferencia
	PCB	PCM	PCA			
Condición 1: Temperatura ambiente						
1	99.81	100.05	99.71	100.13	0.29	N/A
	100.56	100.05	100.21			
	100.56	100.05	100.21			
2	99.66	99.60	100.21	100.30	0.73	0.17
	101.91	99.92	100.71			
	100.41	100.56	99.71			
3	102.49	100.94	100.31	101.34	1.24	1.21
	103.23	102.21	100.06			
	102.49	100.30	100.06			
4	98.58	99.07	99.78	99.28	0.45	0.86
	99.33	99.71	99.53			
	98.58	99.39	99.53			
Condición 2: Refrigeración						
2	98.91	99.92	100.21	100.43	0.88	0.30
	100.41	100.88	100.71			
	101.91	101.21	99.71			
3	101.00	100.94	100.56	101.32	0.84	1.19
	103.23	100.30	101.30			
	101.75	101.26	101.55			
4	99.33	99.71	98.78	99.21	0.37	0.92
	98.58	99.07	99.53			
	99.33	99.07	99.53			

6.11.7 PARÁMETROS DE VALIDACIÓN CON EL MEDICAMENTO

6.2.2.1 Linealidad del método

De acuerdo a los resultados de regresión lineal, el coeficiente de regresión fue mayor a 0.99 (Criterio $r \geq 0.99$ y $r^2 \geq 0.99$) y el error relativo debido a la regresión fue menor al 3%, se demuestra que el método es lineal en el intervalo de concentración de 4 a 20 $\mu\text{g/mL}$ para el medicamento innovador Zactos® y los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac (Tablas 25, 26 y 27, respectivamente).

Tabla 25. Resultados y promedios de las curvas de calibración del medicamento innovador Zactos®

CC	Concentración (µg/ml)	Absorbancia (y)	y ²	xy
CC01	3.9984	0.1490	0.0222	0.595762
	3.9984	0.1480	0.0219	0.591763
	3.9984	0.1490	0.0222	0.595762
CC02	7.9968	0.2370	0.0562	1.895242
	7.9968	0.2370	0.0562	1.895242
	7.9968	0.2380	0.0566	1.903238
CC03	11.9952	0.3230	0.1043	3.874450
	11.9952	0.3220	0.1037	3.862454
	11.9952	0.3280	0.1076	3.934426
CC04	15.9936	0.4130	0.1706	6.605357
	15.9936	0.4120	0.1697	6.589363
	15.9936	0.4110	0.1689	6.573370
CC05	19.9920	0.5010	0.2510	10.015992
	19.9920	0.5000	0.2500	9.996000
	19.9920	0.4990	0.2490	9.976008
Sumatoria (Σ)		4.8670	1.8101	68.904427
Promedio		0.324467	S Y/X,r : Error relativo debido a la regresión (% CV): 0.45	
Pendiente		0.021942		
Ordenada al origen		0.061267		
r		0.999940		
r ²		0.999880		

Tabla 26. Resultados y promedios de las curvas de calibración del medicamento genérico Glitacar-1®

CC	Concentración (µg/mL)	Absorbancia (y)	y ²	xy
CC01	3.9840	0.1430	0.0204	0.569712
	3.9840	0.1420	0.0202	0.565728
	3.9840	0.1410	0.0199	0.561744
CC02	7.9680	0.2340	0.0548	1.864512
	7.9680	0.2300	0.0529	1.832640
	7.9680	0.2310	0.0534	1.840608
CC03	11.9520	0.3190	0.1018	3.812688
	11.9520	0.3170	0.1005	3.788784
	11.9520	0.3180	0.1011	3.800736
CC04	15.9360	0.4090	0.1673	6.517824
	15.9360	0.4100	0.1681	6.533760
	15.9360	0.4100	0.1681	6.533760
CC05	19.9200	0.4980	0.2480	9.920160
	19.9200	0.4950	0.2450	9.860400
	19.9200	0.4960	0.2460	9.880320
Sumatoria (Σ)		4.7930	1.7674	67.883376
Promedio		0.319533	S Y/X,r : Error relativo debido a la regresión (% CV): 0.51	
Pendiente		0.022256		
Ordenada al origen		0.053533		
r		0.999927		
r ²		0.999854		

Tabla 27. Resultados y promedios de las curvas de calibración del medicamento genérico Gliozac

CC	Concentración (µg/mL)	Absorbancia (y)	y ²	xy
CC01	3.9984	0.1390	0.0193	0.5557
	3.9984	0.1400	0.0196	0.5597
	3.9984	0.1400	0.0196	0.5597
CC02	7.9968	0.2290	0.0524	1.8312
	7.9968	0.2300	0.0529	1.8392
	7.9968	0.2300	0.0529	1.8392
CC03	11.9952	0.3170	0.1005	3.8024
	11.9952	0.3190	0.1018	3.8264
	11.9952	0.3170	0.1005	3.8024
CC04	15.9936	0.4060	0.1648	6.4934
	15.9936	0.4070	0.1656	6.5093
	15.9936	0.4060	0.1648	6.4934
CC05	19.9920	0.4950	0.2450	9.8960
	19.9920	0.4960	0.2460	9.9160
	19.9920	0.4950	0.2450	9.8960
Sumatoria (Σ)		4.7660	1.7509	67.8208
Promedio		0.317733	S Y/X,r : Error relativo debido a la regresión (% CV): 0.24	
Pendiente		0.022209		
Ordenada al origen		0.051333		
r		0.999984		
r ²		0.999967		

Se realizó el gráfico de la concentración de pioglitazona contra la absorbancia promedio obtenida, correspondiente a la linealidad del método del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac (Figura 7).

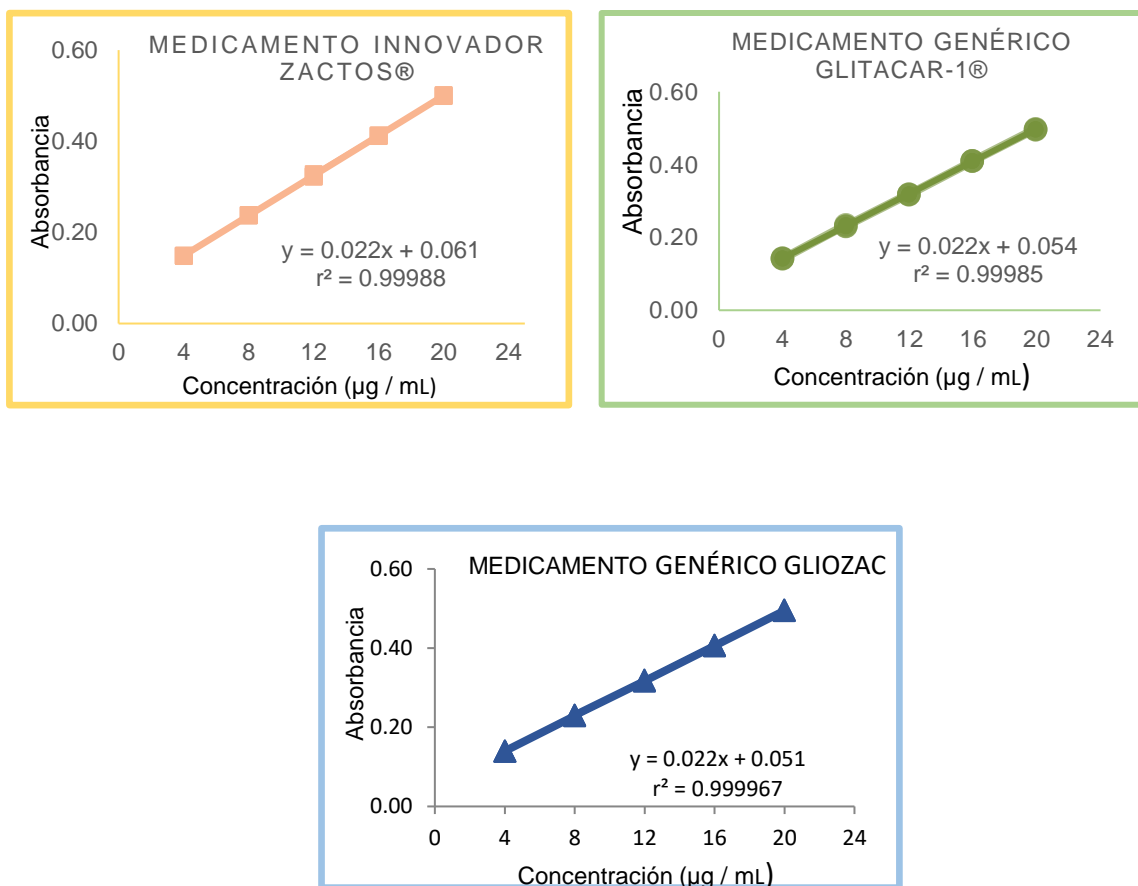


Figura 7. Linealidad del método del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac.

6.2.2.2 Exactitud del método

Con los datos obtenidos en la linealidad del método, se calculó el porcentaje de recuperación de las muestras por triplicado.

Los resultados del promedio de recuperación para cada nivel de las curvas de calibración realizadas para determinar la linealidad del método y la variación del porcentaje de recuperación del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac se muestran en las Tablas 28, 29 y 30, respectivamente. Los tres medicamentos analizados cumplen con el criterio de aceptación ya que el porcentaje de recuperación no presentó una variación mayor al 3 % con respecto a la cantidad nominal en cada punto de la curva de calibración.

Tabla 28. Resultados de la exactitud del método: medicamento innovador Zactos®

CC	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	Concentración promedio	Promedio (%) recuperación	Variación
CC01	3.9984	3.9984	3.9832	99.62	0.38
	3.9984	3.9528			
	3.9984	3.9984			
CC02	7.9968	8.0090	8.0241	100.34	0.34
	7.9968	8.0090			
	7.9968	8.0545			
CC03	11.9952	11.9284	11.9891	99.95	0.05
	11.9952	11.8828			
	11.9952	12.1562			
CC04	15.9936	16.0301	15.9845	99.94	0.06
	15.9936	15.9845			
	15.9936	15.9389			
CC05	19.9920	20.0406	19.9950	100.02	0.02
	19.9920	19.9950			
	19.9920	19.9495			
r²		0.99988			
r		0.999940			
Ordenada al origen		0.0612			
Pendiente		0.0219			

Tabla 29. Resultados de la exactitud del método: medicamento genérico Glitacar-1®

CC	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	Concentración promedio	Promedio (%) recuperación	Variación
CC01	3.9840	4.0199	3.9750	99.77	0.23
	3.9840	3.9750			
	3.9840	3.9301			
CC02	7.9680	8.1088	8.0039	100.45	0.45
	7.9680	7.9291			
	7.9680	7.9740			
CC03	11.9520	11.9280	11.8831	99.42	0.58
	11.9520	11.8382			
	11.9520	11.8831			
CC04	15.9360	15.9719	16.0019	100.41	0.41
	15.9360	16.0169			
	15.9360	16.0169			
CC05	19.9200	19.9709	19.8960	99.88	0.12
	19.9200	19.8361			
	19.9200	19.8811			
Pendiente		0.0222			
Ordenada al origen		0.0535			
r		0.99992			
r ²		0.99985			

Tabla 30. Resultados de la exactitud del método: medicamento genérico Gliozac

CC	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	Concentración promedio	Promedio (%) recuperación	Variación
CC01	3.9984	3.9474	3.9774	99.47	0.53
	3.9984	3.9924			
	3.9984	3.9924			
CC02	7.9968	7.9998	8.0298	100.41	0.41
	7.9968	8.0448			
	7.9968	8.0448			
CC03	11.9952	11.9622	11.9922	99.97	0.03
	11.9952	12.0522			
	11.9952	11.9622			
CC04	15.9936	15.9696	15.9846	99.94	0.06
	15.9936	16.0146			
	15.9936	15.9696			
CC05	19.9920	19.9770	19.9920	100.00	0.00
	19.9920	20.0220			
	19.9920	19.9770			
Pendiente		0.0222			
Ordenada al origen		0.0513			
r		0.99998			
r ²		0.99996			

6.2.2.3 Precisión del método

6.2.2.3.1 Repetibilidad

Con los datos obtenidos de las curvas de calibración para evaluar la linealidad del método, se calculó el porcentaje de recuperación y se determinó el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de cada uno de los puntos de la curva. Los resultados de la prueba de repetibilidad para el medicamento innovador Zactos® y los medicamentos genéricos Glitacar-1 y Gliozac se muestran en las Tablas 31, 32 y 33, respectivamente. Los tres medicamentos analizados cumplen satisfactoriamente con el criterio de aceptación, ya que el coeficiente de variación del porcentaje de recuperación de los datos de linealidad no fue mayor que al 3 %.

Tabla 31. Resultados de la repetibilidad del método: medicamento innovador Zactos®

CC	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	Concentración promedio	Promedio (%) recuperación	% CV
CC01	3.9984	3.9984	3.9832	99.62	0.66
	3.9984	3.9528			
	3.9984	3.9984			
CC02	7.9968	8.0090	8.0241	100.34	0.33
	7.9968	8.0090			
	7.9968	8.0545			
CC03	11.9952	11.9284	11.9891	99.95	1.22
	11.9952	11.8828			
	11.9952	12.1562			
CC04	15.9936	16.0301	15.9845	99.94	0.29
	15.9936	15.9845			
	15.9936	15.9389			
CC05	19.9920	20.0406	19.9950	100.02	0.23
	19.9920	19.9950			
	19.9920	19.9495			
r		0.99994			
r²		0.99988			
Ordenada al origen		0.0612			
Pendiente		0.0129			

Tabla 32. Resultados de la repetibilidad del método: medicamento genérico Glitacar-1®

CC	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	Concentración promedio	Promedio (%) recuperación	% CV
CC01	3.9840	4.0199	3.9750	99.77	1.13
	3.9840	3.9750			
	3.9840	3.9301			
CC02	7.9680	8.1088	8.0039	100.45	1.17
	7.9680	7.9291			
	7.9680	7.9740			
CC03	11.9520	11.9280	11.8831	99.42	0.38
	11.9520	11.8382			
	11.9520	11.8831			
CC04	15.9360	15.9719	16.0019	100.41	0.16
	15.9360	16.0169			
	15.9360	16.0169			
CC05	19.9200	19.9709	19.8960	99.88	0.34
	19.9200	19.8361			
	19.9200	19.8811			
Pendiente		0.0222			
Ordenada al origen		0.0535			
r		0.99992			
r ²		0.99985			

Tabla 33. Resultados de la repetibilidad del método: medicamento genérico Gliozac

CC	Concentración adicionada (µg/mL)	Concentración recuperada (µg/mL)	Concentración promedio	Promedio (%) recuperación	% CV
CC01	3.9984	3.9474	3.9774	99.47	0.65
	3.9984	3.9924			
	3.9984	3.9924			
CC02	7.9968	7.9998	8.0298	100.41	0.32
	7.9968	8.0448			
	7.9968	8.0448			
CC03	11.9952	11.9622	11.9922	99.97	0.43
	11.9952	12.0522			
	11.9952	11.9622			
CC04	15.9936	15.9696	15.9846	99.94	0.16
	15.9936	16.0146			
	15.9936	15.9696			
CC05	19.9920	19.9770	19.9920	100.00	0.13
	19.9920	20.0220			
	19.9920	19.9770			
Pendiente		0.0222			
Ordenada al origen		0.0513			
r		0.99998			
r ²		0.99996			

6.2.2.3.2 Reproducibilidad

Para evaluar la reproducibilidad se prepararon en dos días diferentes una curva de calibración y los puntos control por triplicado. A partir de los datos obtenidos se calculó el porcentaje de recuperación y se determinó el porcentaje del coeficiente de variación. Los resultados obtenidos, que cumplen satisfactoriamente con el criterio de aceptación que establece un coeficiente de variación global no mayor al 3 %, para el medicamento innovador Zactos® y los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac se muestran en las Tablas 34, 35 y 36, respectivamente.

Tabla 34. Resultados de la reproducibilidad del método: medicamento innovador Zactos®

Punto control		
	Día 1	Día 2
PCB	97.27	96.25
	95.76	95.49
	95.00	95.49
PCM	98.51	98.13
	99.16	98.13
	99.81	98.78
PCA	99.60	99.84
	99.60	100.34
	99.34	100.34
Promedio	98.16	
Desviación estándar	1.82	
% Coeficiente de variación global	1.86	

Tabla 35. Resultados de la reproducibilidad del método: medicamento genérico Glitacar-1®

Punto control		
	Día 1	Día 2
PCB	98.61	99.36
	100.11	100.11
	97.85	97.85
PCM	99.40	99.40
	100.37	99.40
	99.73	98.76
PCA	99.66	100.92
	100.16	100.67
	100.16	100.16
Promedio	99.59	
Desviación estándar	0.87	
% Coeficiente de variación global	0.88	

Tabla 36. Resultados de la reproducibilidad del método: medicamento genérico Gliozac

Punto control		
	Día 1	Día 2
PCB	100.11	98.95
	101.61	99.70
	100.11	98.95
PCM	99.47	99.68
	99.79	99.36
	100.11	99.68
PCA	100.11	100.05
	100.36	100.55
	100.36	100.05
Promedio	99.94	
Desviación estándar	0.61	
% Coeficiente de variación global	0.61	

6.2.2.4 Selectividad del método

A partir de los datos obtenidos de los puntos control preparados por triplicado para la evaluación del filtro y de la reproducibilidad, se calculó el porcentaje de recuperación para cada repetición de cada punto control y se determinó el porcentaje de la diferencia absoluta. Los resultados de la selectividad del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos Glitacar-1 y Gliozac se muestran en las tablas 37, 38 y 39, respectivamente. De acuerdo a los resultados obtenidos se cumplió con el criterio de aceptación ya que no se presentó un error mayor al aceptado en precisión y exactitud, es decir, el coeficiente de variación no fue mayor al 3%.

Tabla 37. Resultados de la selectividad del método: medicamento innovador Zactos®

Punto control	% Recuperación		Diferencia absoluta (%)	Promedio
	Sistema	Método		
PCB	97.01	97.27	0.27	1.87
	98.40	95.76	2.64	
	97.70	95.00	2.70	
PCM	99.73	98.51	1.23	1.62
	100.33	99.16	1.17	
	97.35	99.81	2.46	
PCA	101.00	99.60	1.40	1.33
	100.77	99.60	1.17	
	100.77	99.34	1.42	
Promedio	99.23	98.23	1.61	1.61

Tabla 38. Resultados de la selectividad del método: medicamento genérico Glitacar-1®

Punto control	% Recuperación		Diferencia absoluta (%)	Promedio
	Sistema	Método		
PCB	97.01	98.61	1.60	1.15
	98.40	100.11	1.71	
	97.70	97.85	0.15	
PCM	99.73	99.40	0.33	0.92
	100.33	100.37	0.04	
	97.35	99.73	2.38	
PCA	101.00	99.66	1.34	0.85
	100.77	100.16	0.60	
	100.77	100.16	0.60	
Promedio	99.23	99.56	0.97	0.97

Tabla 39. Resultados de la selectividad del método: medicamento genérico Gliozac

Punto control	% Recuperación		Diferencia absoluta (%)	Promedio
	Sistema	Método		
PCB	97.01	97.27	0.27	1.87
	98.40	95.76	2.64	
	97.70	95.00	2.70	
PCM	99.73	98.51	1.23	1.62
	100.33	99.16	1.17	
	97.35	99.81	2.46	
PCA	101.00	99.60	1.40	1.33
	100.77	99.60	1.17	
	100.77	99.34	1.42	
Promedio	99.23	98.23	1.61	1.61

6.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN

Una vez validado el método analítico para la cuantificación de pioglitazona, se llevó a cabo el perfil de disolución del medicamento innovador Zactos® y de los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac. Las muestras obtenidas de cada perfil de disolución se analizaron por espectrofotometría y bajo las condiciones analíticas descritas en la Tabla 5. Se calculó el porcentaje disuelto de pioglitazona interpolando la absorbancia obtenida de las alícuotas en la curva de calibración y considerando la dosis nominal del fármaco indicado en el marbete.

Fue posible realizar la comparación de los perfiles de disolución ya que Los resultados obtenidos cumplieron con el criterio de aceptación establecido en la NOM-177-SSA1-2013, en el cual se menciona que el coeficiente de variación del porcentaje disuelto debe ser menor o igual al 20 % para el primer tiempo de muestreo y menor o igual al 10 % para los tiempos subsecuentes.

6.3.1 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO INNOVADOR ZACTOS®

El promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas analizadas del medicamento innovador Zactos® a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos fue de 107.89, 109.07, 109.10, 108.88, 109.09 y 108.86 %, respectivamente (Tabla 40). Con los datos anteriores se realizó la representación gráfica del promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo (Figura 8). Los resultados obtenidos cumplieron con el criterio de aceptación ya que el porcentaje del coeficiente de variación para el primer tiempo de muestreo fue menor al 20% y en los tiempos subsecuentes fue menor al 10 %.

De acuerdo con los datos obtenidos se demuestra que las tabletas del medicamento innovador Zactos® tienen una disolución muy rápida ya que desde los primeros 5 minutos se ha logrado disolver más del 100 % del fármaco.

Tabla 40. Resultados del promedio del porcentaje disuelto: medicamento innovador Zactos®

Tiempo (minutos)	5	10	15	30	45	60
Promedio % disuelto	107.89	109.07	109.10	108.88	109.09	108.86
Mínimo	104.10	107.30	107.82	107.57	107.57	107.32
Máximo	109.95	110.73	110.21	109.89	110.71	110.46
Desviación estándar	1.80	1.11	0.77	0.74	0.85	0.82
% Coeficiente de variación	1.67	1.01	0.71	0.68	0.78	0.75

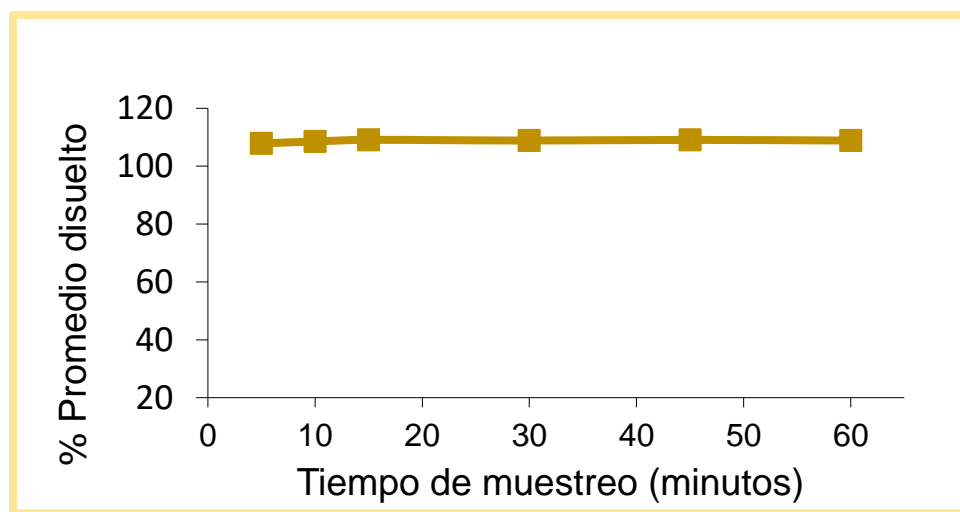


Figura 8. Perfil de disolución de Zactos

6.3.2 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO GLITACAR-1®

El promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas analizadas del medicamento genérico Glitacar-1® a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos fue de 29.43, 98.49, 105.88, 107.32, 107.55 y 107.70 %, respectivamente (Tabla 41). Con los datos anteriores se realizó la representación gráfica del promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo (Figura 9). Los resultados obtenidos cumplieron con el criterio de aceptación ya que el porcentaje del coeficiente de variación para el primer tiempo de muestreo fue menor al 20% y en los tiempos subsecuentes fue menor al 10 %.

De acuerdo con los datos obtenidos se demuestra que las tabletas del medicamento genérico Glitacar-1® tienen una disolución muy lenta en los primeros 5 minutos ya que apenas se ha disuelto el 29.43 % del fármaco, sin embargo, a los 10 minutos ya alcanza el 98.49 % del fármaco disuelto.

Tabla 41. Resultados del promedio del porcentaje disuelto: medicamento genérico Glitacar-1®

Tiempo (minutos)	5	10	15	30	45	60
Promedio % disuelto	29.43	98.49	105.88	107.32	107.55	107.70
Mínimo	21.12	85.63	86.67	102.28	101.52	101.77
Máximo	37.61	105.99	113.92	111.25	110.70	111.20
Desviación estándar	5.56	6.42	7.17	2.82	2.90	3.03
% Coeficiente de variación	18.89	6.51	6.77	2.63	2.70	2.81

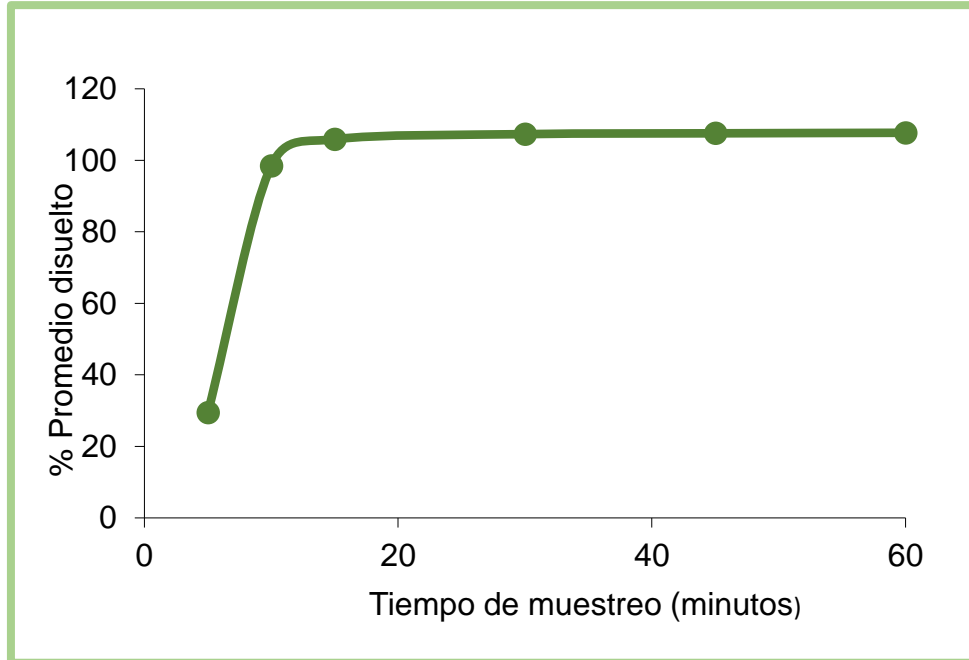


Figura 9. Perfil de disolución promedio de Glitacar-1

6.3.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN DEL MEDICAMENTO GENÉRICO GLIOZAC

El promedio del porcentaje disuelto de las 12 tabletas analizadas del medicamento genérico Gliozac a los 5, 10, 15, 30, 45 y 60 minutos fue de 104.59, 105.84, 106.92, 109.04, 109.51 y 109.97 %, respectivamente (Tabla 42). Con los datos anteriores se realizó la representación gráfica del promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo (Figura 10). Los resultados obtenidos cumplieron con el criterio de aceptación ya que el porcentaje del coeficiente de variación para el primer tiempo de muestreo fue menor al 20% y en los tiempos subsecuentes fue menor al 10 %.

De acuerdo con los datos obtenidos se demuestra que las tabletas del medicamento genérico Gliozac tienen una disolución muy rápida ya que desde los primeros 5 minutos se ha logrado disolver más del 100 % del fármaco.

Tabla 42. Resultado del promedio del porcentaje disuelto: medicamento genérico Gliozac

Tiempo (minutos)	5	10	15	30	45	60
Promedio % disuelto	104.59	105.84	106.92	109.04	109.51	109.97
Mínimo	97.19	103.20	103.32	105.62	106.13	106.41
Máximo	117.66	110.16	110.42	114.00	112.98	114.74
Desviación estándar	5.61	2.03	2.60	2.73	2.54	2.84
% Coeficiente de variación	5.36	1.92	2.43	2.50	2.32	2.58

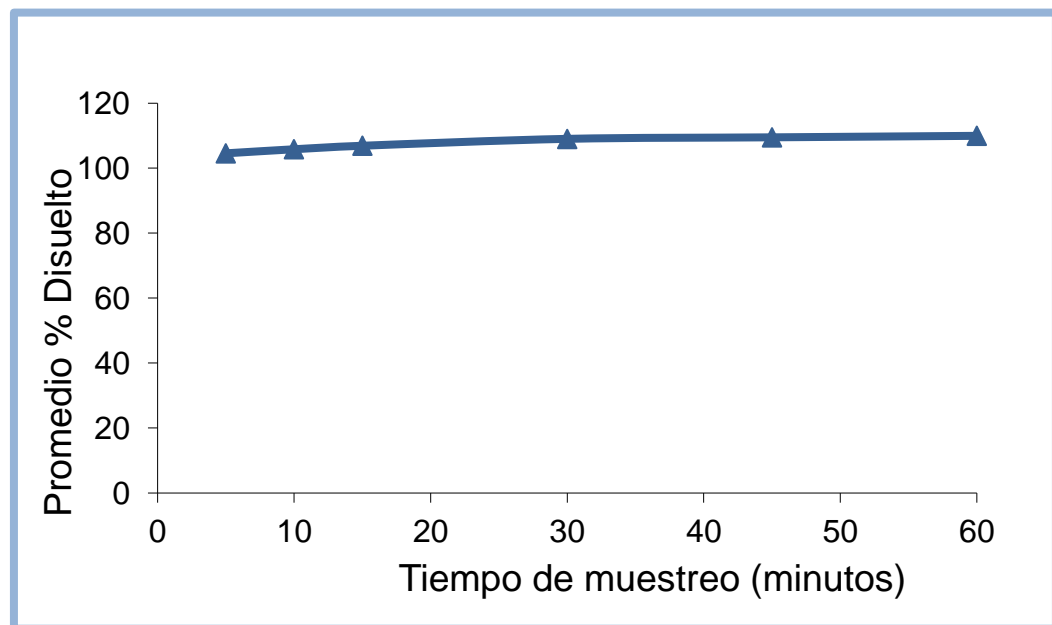


Figura 10. Perfil de disolución promedio de Gliozac

6.3.4 Comparación de los perfiles de disolución por el factor de similitud (f_2)

Con los datos obtenidos de los perfiles de disolución de los medicamentos del estudio, se realizó la representación gráfica del promedio del porcentaje disuelto contra el tiempo en donde se observa que tanto el medicamento innovador Zactos® como el medicamento genérico Gliozac tienen un comportamiento y velocidad de disolución muy rápido desde los primeros 5 minutos de muestreo. Sin embargo, el medicamento genérico Glitacar-1® presenta una disolución muy lenta en los primeros 5 minutos con respecto a los otros dos medicamentos aunque después de los 10 minutos alcanza ya casi el 100 % del fármaco disuelto (Figura 11).

Para realizar la comparación de los perfiles de disolución, se utilizó el factor de similitud (f_2) indicado por la NOM-177-SSA1-2013. De tal manera que si el resultado de f_2 está entre 50 y 100 se puede determinar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos con respecto al medicamento innovador. Los resultados obtenidos del cálculo de f_2 fueron de 24.51 para Glitacar-1® y 84.39 para Gliozac, de tal manera que solo el medicamento genérico Gliozac cumple con el criterio de aceptación (f_2 entre 50 y 100), y por lo tanto, su perfil de disolución se considera similar al perfil del medicamento innovador Zactos®.

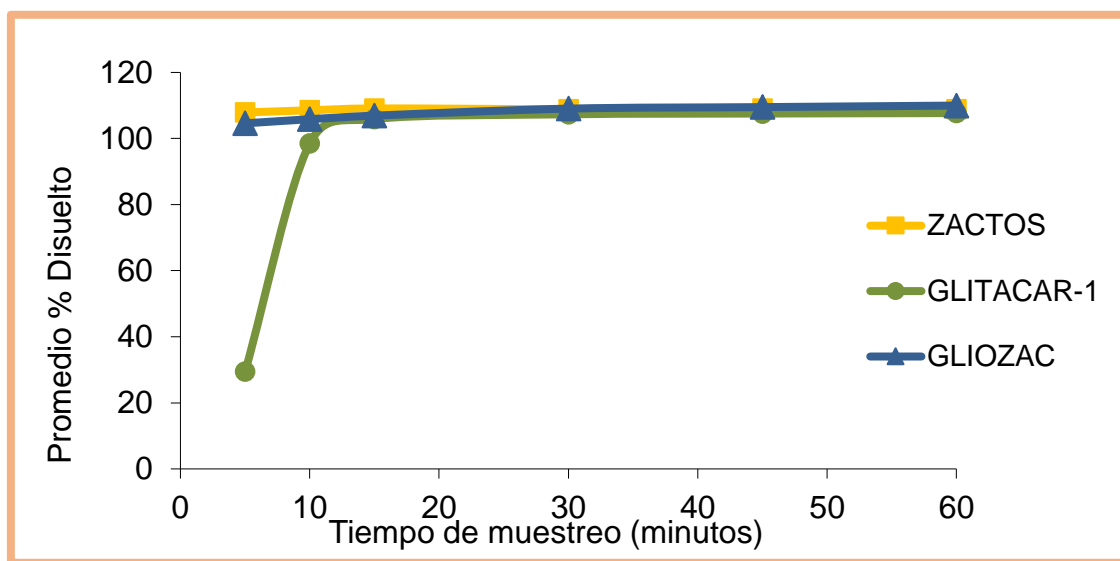


Figura 11. Comparación de perfiles de disolución promedio de los 3 medicamentos

7 DISCUSIÓN

La diabetes tipo 2 en México es una de las enfermedades con mayor prevalencia, ya que se estima que afecta a más de 7 millones de personas. La enfermedad no tiene cura, sin embargo es necesario llevar un tratamiento de por vida para el control de la hiperglucemia que la caracteriza y para evitar las complicaciones que pudiesen presentarse.

Los costos de dicho tratamiento pueden ser cubiertos por el Sector Salud en caso de que el paciente cuente con algún tipo de asistencia médica (IMSS, ISSSTE, etc.), pero es necesario considerar que no todas las personas cuentan con ello, por lo tanto tienen que recurrir a la compra de los medicamentos directamente en la farmacia. Si se toma en cuenta que el médico prescribe el nombre comercial del medicamento y no el del principio activo, y que además, las personas no están lo suficientemente informadas acerca de la existencia o calidad de los medicamentos genéricos, es evidente que se comprará el medicamento innovador (de marca).

Los medicamentos genéricos representan una oportunidad de ahorro económico para todos aquellos que padecen cualquier enfermedad crónico-degenerativa. Pero para asegurar que efectivamente pueden sustituirse por un medicamento innovador y para garantizar su calidad, eficacia y seguridad es necesario que cumplan con los criterios establecidos en la NOM-177-SSA1 para las pruebas de disolución o de bioequivalencia.

Es importante tener en cuenta que aquellos fármacos que presenten una baja solubilidad en un medio acuoso, es decir que su disolución sea lenta, la concentración plasmática que se alcance será muy baja y por ende, el efecto terapéutico no se podrá dar. Pioglitazona, un fármaco utilizado para el tratamiento de la diabetes tipo 2 presenta esta característica y por lo que se dice que la disolución es el paso limitante para que se dé el efecto terapéutico, por lo que es de suma importancia realizar una

prueba *in vitro* como el perfil de disolución que puede ayudar a predecir cómo será el comportamiento del medicamento *in vivo*.⁴⁶

En México, está comercialmente disponible el medicamento innovador Zactos® en las dosis de 15, 30 y 45 mg de pioglitazona. Tomando en cuenta que recientemente se aprobó un paquete de nuevos medicamentos genéricos para el tratamiento de la diabetes tipo 2,⁴⁷ se decidió realizar las pruebas de control de calidad y la evaluación de la prueba *in vitro* del perfil de disolución utilizando como referencia al medicamento innovador Zactos® y dos de los nuevos medicamentos genéricos Gliozac y Glitacar-1® de 15 mg.⁴⁸ Posteriormente, se realizó la comparación de los perfiles de disolución para dictaminar si eran similares o no.

Los resultados obtenidos de las pruebas de control de calidad realizadas a los tres medicamentos del estudio mostraron que cumplieron con los criterios de aceptación establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos 10ª (FEUM). La apariencia de las tabletas fue uniforme, ya que son tabletas redondas, de color blanco, libres de imperfecciones y partículas extrañas, no presentan ranuras. Las únicas diferencias observadas fueron que las tabletas del medicamento innovador Zactos® tienen impreso el número 15 por un lado y por el otro la leyenda Actos, mientras que las tabletas del medicamento genérico Glitacar-1® presentan un mayor diámetro con respecto a las del innovador y a las del otro medicamento genérico Gliozac.

En cuanto al espesor, los tres medicamentos cumplieron satisfactoriamente con este parámetro, siendo las tabletas del medicamento genérico Gliozac las que presentaron mayor grosor (Tabla 15).

Los resultados de la prueba de friabilidad indican una buena resistencia a la pérdida de peso por abrasión o al desgaste por transporte de las tres marcas ya que ninguna sobrepasa el valor límite del 1%. De acuerdo a los resultados obtenidos de la prueba de dureza, las tabletas del medicamento genérico Glitacar-1® requirieron de mayor fuerza para romperlas (promedio= 9.5 kPa) en comparación con las otras dos medicamentos. Esta prueba es de suma importancia porque se relaciona con la

desintegración y disolución de las tabletas, (Glitacar-1® presentó la mayor dureza y no cumplió con el factor de similitud (f_2)). Las tabletas del medicamento genérico Gliozac requirieron la menor fuerza para romperlas pero presentaron una mayor variación con respecto a los otros dos medicamentos.

La uniformidad de contenido se realiza con el objetivo de asegurar que cada tableta posea la cantidad de fármaco indicado en el marbete. De acuerdo con lo anterior, las tres marcas de medicamentos antidiabéticos analizados cumplen con los criterios establecidos. Al lote de cada uno de los medicamentos se le determinó la uniformidad de contenido individual del principio activo expresado como porcentaje promedio, los resultados fueron $98.66 \pm 2.78\%$, $100.59 \pm 3.78\%$ y $99.72 \pm 2.57\%$ para el medicamento innovador Zactos® y los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac, respectivamente. Estos resultados muestran un contenido de pioglitazona cercano al 100%, en un intervalo de 90-110%, y un coeficiente de variación menor al 6%.

En la valoración del principio activo, se realizó la cuantificación de las muestras mediante HPLC, y se pudo observar que el área bajo la curva obtenida de las cinco inyecciones del estándar primario de pioglitazona tuvo un coeficiente de variación menor del 2%, demostrando que el parámetro cumple con la adecuabilidad del sistema e indicando eficiencia del equipo, columna y condiciones analíticas. La valoración de las tabletas de pioglitazona reducidas a polvo fino, especifica que deben contener una cantidad de clorhidrato de pioglitazona equivalente a no menos del 95 % y no más del 105 % de la cantidad de pioglitazona indicada en el marbete. De acuerdo con lo anterior, el medicamento innovador Zactos® y los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac cumplen con dicho criterio ya que se obtuvieron los siguientes resultados, respectivamente: $98.8 \pm 1.04 \%$, $99.77 \pm 1.0 \%$ y $97.66 \pm 0.5 \%$.

Previo a la realización de los perfiles de disolución, fue necesario realizar la validación del método analítico para la cuantificación del fármaco en el medio de disolución, de acuerdo a lo establecido en la FDA y siguiendo los parámetros mencionados en la NOM-177-SSA1. Es necesario realizar la validación tanto del sistema (verificando el

funcionamiento del equipo) como del método (utilizando el método de estándar adicionado) para cada uno de los medicamentos.

Al evaluar la linealidad del sistema se pudo demostrar que existe una relación lineal entre la absorbancia medida y la concentración de las muestras, ya que se obtuvo un coeficiente de determinación ($r^2=0.999923$) mayor de 0.99 y un error relativo debido a la regresión (% CV=0.39) menor al 2%, en un intervalo de concentraciones de 4 a 20 $\mu\text{g/mL}$.

El sistema también mostró ser preciso en el intervalo de concentraciones de 4 a 20 $\mu\text{g/mL}$, ya que se cumplió el criterio de aceptación establecido ($\text{CV} \geq 2\%$). El coeficiente de variación del factor de respuesta para cada punto de la curva de calibración fue de: CC01 (0.51%), CC02 (0.31%), CC03 (0.00%), CC04 (0.17%) y CC05 (0.14%).

Durante la realización del perfil de disolución se debían filtrar las muestras a través de filtros (acrodiscos); por lo tanto, fue necesario durante la validación, evaluar la influencia del filtro y demostrar que no existía adherencia del fármaco al filtro. Para evaluar este parámetro, se determinó la diferencia absoluta entre el promedio de los datos de 6 muestras filtradas y sin filtrar. El resultado obtenido fue una variación menor al 2%, por lo que no hubo ningún problema en utilizar los filtros.

Se prepararon los puntos control, para evaluar la estabilidad, en cantidad suficiente para separarlos en 5 grupos. Estos se mantuvieron bajo dos condiciones: en refrigeración y a temperatura ambiente, y se leyeron en el espectrofotómetro a las 0, 4, 8 y 36 horas. Los resultados demostraron la estabilidad del fármaco a los distintos tiempos y temperaturas ya que la diferencia del promedio del porcentaje cuantificado en el análisis inicial y final fue menor del 3%. Por lo tanto, fue posible analizar las muestras aun cuando fueran preparadas 36 horas antes y fueran mantenidas a temperatura ambiente o en el refrigerador.

Se validó el método analítico, tanto para el medicamento innovador como para los dos medicamentos genéricos, y en base a los resultados obtenidos de linealidad del método se pudo demostrar que en cada una de las marcas analizadas existe una relación lineal entre la absorbancia medida y la concentración, ya que el coeficiente de regresión fue mayor de 0.99 y el error relativo debido a la regresión (% CV) fue mucho menor al 3 %.

El método también fue exacto, para cada uno de los medicamentos, debido a que el promedio del porcentaje de recuperación en cada uno de los puntos de la curva fue menor al 3%, indicando que el resultado de cada punto obtenido por el método fue muy cercano al valor teórico.

La precisión del método se midió como repetibilidad y reproducibilidad. Dichos parámetros, realizados bajo las condiciones que cada uno establece, cumplieron con el criterio establecido que indica un % CV del porcentaje recuperado menor al 3 % para cada una de las marcas analizadas.

Es necesario demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra ya que algunos de los excipientes presentes en las tabletas de cada uno de los medicamentos del estudio podrían afectar la disolución de los mismos. Para demostrar la no interferencia de cualquier componente presente en los medicamentos, se hizo el cálculo del promedio del porcentaje de recuperación obtenido durante la realización de los puntos control del sistema y el porcentaje de recuperación de los puntos control del método. Los resultados indicaron que se cumplió con el criterio que establece que cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud, el cual es de un coeficiente de variación mayor al 3%.

Después de la realización del perfil de disolución para cada uno de los medicamentos, se continuó con la comparación de los mismos a través del cálculo del factor de similitud (f_2). Debido a que el factor de similitud ($f_2=82.39$) cumple con la NOM-177-SSA1-2013 se puede decir entonces que el medicamento genérico Gliozac puede

sustituir al medicamento innovador Zactos® y por lo tanto, se puede afirmar que son equivalentes farmacéuticos.

En cuanto al medicamento genérico Glitacar-1®, éste no cumplió con el factor de similitud ($f_2=24.51$). El resultado anterior se da claramente por la gran diferencia en el porcentaje disuelto solo del primer tiempo del muestreo, debido a esto es posible suponer que hay un error de tecnología farmacéutica. Las tabletas del medicamento Glitacar-1® presentaron un mayor diámetro en comparación con las tabletas de los otros medicamentos, esto se relaciona en la práctica con un tamaño de gránulo más pequeño y por lo tanto, mayor compactación, además las tabletas requirieron de mayor fuerza para romperlas y por ello, las tabletas del medicamento genérico Glitacar-1® no se disolvieron tan rápidamente en comparación con las tabletas del medicamento innovador Zactos®. Por lo tanto, no es posible concluir que el medicamento genérico pueda sustituir al medicamento innovador, sin embargo, es muy posible que ejerza el mismo efecto terapéutico ya que la $t_{máx}$ de pioglitazona es de 2 horas, tiempo suficiente para que se disuelva por completo la tableta.

8 CONCLUSIONES

1. Los ensayos de identidad, el espectro de absorción y el tiempo de retención, demuestran que los 3 medicamentos contienen el principio activo: pioglitazona.
2. De acuerdo con los resultados obtenidos, las pruebas físicas de control de calidad, tales como: espesor, dureza y friabilidad, para el medicamento innovador Zactos® y los medicamentos genéricos Glitacar-1® y Gliozac, cumplen con las especificaciones establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. FEUM 10^a. Edición 2011. Lo anterior indica que el proceso de tecnología farmacéutica bajo el cual fueron elaborados los 3 medicamentos analizados es el óptimo.
3. Los resultados de la uniformidad de dosis demuestran que cada una de las tabletas analizadas de los 3 medicamentos contienen el porcentaje de la cantidad de pioglitazona indicado en el marbete. Por lo tanto, se asegura que todas las tabletas, efectivamente, contienen la cantidad que indican tener, de acuerdo al fabricante.
4. La porción de tabletas reducidas a polvo fino utilizadas para la valoración del principio activo, de acuerdo con los resultados obtenidos, cumple con la cantidad de pioglitazona indicada en el marbete. De esta manera, se demuestra que las tabletas no contienen ni más ni menos de la cantidad declarada por el fabricante.
5. La validación del método analítico se realizó para cada uno de los medicamentos analizados, que incluye: linealidad del sistema, evaluación del filtro, estabilidad, linealidad del método, reproducibilidad, cumple con los criterios de aceptación establecidos en la NOM-177-SSA1-2013 y en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). Por lo tanto, se asegura que el método para la cuantificación de pioglitazona tanto en tabletas como en el medio de disolución es confiable.
6. Al realizar el perfil de disolución del medicamento innovador Zactos® y el medicamento genérico Gliozac y compararlos, y de acuerdo al resultado del factor de similitud obtenido se puede concluir que son SIMILARES.
7. Al realizar el perfil de disolución del medicamento innovador Zactos® y el medicamento genérico Glitacar-1® y compararlos, y de acuerdo al resultado del factor de similitud obtenido se puede concluir que son NO SIMILARES.

9 REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS), 2013. <http://www.who.int/es/>
2. Asociación Americana de Diabetes (ADA), 2013. <http://www.diabetes.org/es/>
3. Bhattacharya, S., Dey, D., Roy, S., Molecular mechanism of insulin resistance. *Journal of Bioscience* 2007, 32 (2), 405-13.
4. Norma Oficial Mexicana NOM-015-SSA2-2010, Para la prevención, tratamiento y control de diabetes mellitus. Secretaría de Salud: México, D.F., 2010
5. Atlas de la diabetes. Federación Internacional de Diabetes (FID). 6ª edición, 2013
6. Tébar, F.J., Escobar, F., La diabetes en la práctica clínica, Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2009.
7. Calero, R.J., et. al., Nuevas Perspectivas en el Tratamiento de la Diabetes Tipo II. Editorial Universidad de Castilla. Madrid, España. 1997
8. Triana, M.E., La hiperglicemia y sus efectos tóxicos. Un concepto patogénico para la micro y macroangiopatía diabética. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascul* 2001, 2 (2), 131-41.
9. Arredondo, A., de Icaza, E., Financial requirements for the treatment of diabetes in Latin America: implications for the health system and for patients in Mexico. *Diabetologia* 2009, 52 (8), 1693-95.
10. Verspohl, E.J., Novel therapeutics for type 2 diabetes: Incretin hormone mimetics (glucagón-like peptide-1 receptor agonist) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Pharmacology and Therapeutics* 2009, 124, 113-138.
11. Boletín Epidemiológico Diabetes Mellitus tipo 2, Primer trimestre 2013. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud (SPPS). Dirección General de Epidemiología.
12. Lehne, R.A., *Pharmacology for nursing care*, 8ª.ed. Ed. Elsevier Saunders. USA, 2103.
13. Taylor, R., Insulin resistance and type 2 diabetes. *Journal of Diabetes* 2012, 61, 778-79.
14. Ley General de Salud. Secretaría de Salud 2008

15. Cuadro básico de medicamentos. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Secretaría de Salud: México, D.F., 2014. www.imss.gob.mx
16. CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL. Acuerdo por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos. Secretaría de Salud, 2008.
17. National Center for Biotechnology Information (NCBI): PubChem. <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Pioglitazone>
18. Rodríguez, Z., Xuárez, L., Fernández, C., Centro de química farmacéutica tiazolidinadionas: una nueva familia de hipoglicemiantes orales. Revista Cubana de Farmacia. 1997, 31.
19. Food and Drug Administration (FDA), U.S. <http://www.fda.gov>.
20. Ricart, W, Fernández-Real, J.M., La resistencia a la insulina como mecanismo de adaptación durante la evolución humana. Endocrinología y Nutrición 2010, 57 (8), 381-90.
21. O'Keefe, H.J., Bell, S.D., Wyne, L.K., Diabetes Essentials, 4^a.ed. Jones and Bartlett Publishers. USA. 2009.
22. Velázquez, L., et.al., Farmacología Básica y Clínica, 18^a ed. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires, Argentina. 2008
23. Almanza-Pérez, J., Blancas-Flores, G., García –Macedo, R., Alarcón-Aguilar, F.J., Cruz, M., Leptina y su relación con la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2. Gaceta Médica Mexicana 2008, 144 (6), 535-42.
24. Krentz, A.J., Drug therapy for type 2 diabetes. Ed.Adis. 2012
25. Mendoza, P.A., Farmacología Médica, Editorial Médica Panamericana. UNAM, Facultad de medicina. 2008.
26. Mogensen, C.E., Pharmacotherapy of diabetes: New developments. Ed.Springer. USA. 2007.
27. Krishna, R., Applications of pharmacokinetic principles in drug development. Ed.Kluwer academic. United States of America. 2004.
28. Jaakkola, T., Pharmacokinetic interactions of pioglitazone, Department of Clinical Pharmacology University of Helsinki, Finland. 2007
29. Aronson, J.K., Meyler's Side Effects of Endocrine and Metabolic Drugs. Elsevier, United States of America, 2009.

30. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. 2011. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 10^a.ed. Secretaría de Salud. México, D.F.
31. International Conference Harmonisation, ICH harmonised tripartite guideline-validation of analytical procedures: text and methodology Q2(R1). 1996
32. Souri, E., Jalalzadeh, H., Saremi, S., Development and Validation of a Simple and Rapid HPLC Method for Determination of Pioglitazone in Human Plasma and its Application to a Pharmacokinetic Study. *Journal of Chromatographic Science* 2008, 46, 809.
33. Kulkarni, A.P., Development and validation of a dissolution method for pioglitazone tablets. *Dissolution Technologies* 2012, 36-44.
34. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad. Secretaría de Salud: México, D.F., 2013.
35. G.L. Amidon, H. Lennernas, V.P. Shah, and J.R. Crison. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability. *Journal of Pharmaceutical Research* 2014, 16 (5), 894-98.
36. Baena, Y., Ponce de León, L.F., Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas* 2008, 37 (1), 18-32.
37. Kumar, S., Azad, A.K., Chandra, S., Kuddus, R., Comparative in vitro-in vivo correlation analysis with pioglitazone tablets. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease* 2013, 3 (6), 487-91.
38. Guía para la industria: Exención de los estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo para formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata en base a un sistema de clasificación de biofarmacéuticas. U.S. Food and Drug Administration (FDA). 2000
39. Cárdenas, R.H.L, Cortés, A.B.R., Aspectos biofarmacéuticos de la evaluación de medicamentos, 1^a.ed. 1996

40. Guía para la industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. U.S. Food and Drug Administration (FDA).1997
41. Anand, O., Conner, D., Davit, B., Dissolution testing for generic drugs: an FDA perspective. *The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal* 2011, 13 (3), 328-35.
42. Dissolution Methods: Pioglitazone, U.S. Food and Drug Administration (FDA). <http://accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>.
43. Mayet, L., Jung-Cook, H., Mendoza, O., Rodríguez, J.M., Estudio comparativo de perfiles de disolución de tabletas de albendazol del mercado nacional. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **2008**, 39 (4), 4-8.
44. Jung Cook, H., de Anda Jáuregui, G., Rubio Carrasco, K., Mayet Cruz, L., Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas* **2012**, 43 (3), 67-71.
45. Petro, E., Eros, I., Csoka, I., Review of in vitro drug release test method's statistical evaluation to compare dissolution profile of semisolid dosage forms – Part I. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* **2012**, 2 (3), 180-81.
46. Abbirami, V., Sainithya, D., Shobana, A., Ramya Devi, D., Vedha Hari, BN., A Review on In-vitro Bioequivalence Studies and its Methodologies. *International Journal of ChemTech Research* **2013**, 5 (5), 2295-2302.
47. Secretaría de Salud. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). <http://www.cofepris.gob.mx/>
48. Relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al catálogo de medicamentos genéricos, se determinan las pruebas que deberán aplicárseles y señala el medicamento de referencia designado. Secretaría de Salud. México, D.F., Abril de 2011.

10 ANEXOS

Anexo A. Carta de donación del medicamento genérico Gliozac



TLAQUEPAQUE, JAL., 14 – Febrero - 2014

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DE ESTUDIOS SUPERIORES DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL.
PRESENTE.


Dr. Carlos Hoyo Vadillo
Farmacología, Cinvestav

Adjunto con la presente, la información y medicamentos que se requieren para el estudio de perfiles de disolución comparativos de Gliozac (Tabletas).

- 1.- 13 Cajas con 1 blister con 7 Tabletas de Gliozac (15 mg de Piogliazona / Comprimidos Productos Maver S.A de C.V. Lote No. 134911, caducidad Nov 2015.
- 2.- Certificado de análisis de Producto Terminado de Gliozac (Tabletas), Lote No. No. 134911.

Sin más por el momento agradezco su atención, y le envío un cordial saludo.

ATENTAMENTE:


GERENTE DE DESARROLLO
QFB. Silvia Romero Medina

RECIBIO:

FARMACOLOGÍA, CINVESTAV
Dr. Carlos Hoyo Vadillo
PRODUCTOS MAVER, S.A. DE C.V.
AV. OLEODUCTO 2804
FRACC. INDUSTRIAL EL ÁLAMO C.P. 45593
TLAQUEPAQUE, JALISCO, MÉXICO
TEL. 01 (33) 3666-2220
LADA SIN COSTO: 01 800 92 MAVER (62837)
FAX: 01 800 228 1122
R.F.C. PMA-930216-GB2

Anexo B. Certificado de análisis de pioglitazona



Bringing you products for innovative research.

CERTIFICATE OF ANALYSIS

2 Brisbane Road, North York, ON. M3J 2J8 Canada Tel: (416) 665-9696 Fax: (416) 665-4439
E-mail: orders@trc-canada.com Website: www.trc-canada.com

1. Identification

CAS Number:

112529-15-4

Catalogue Number:

P471000

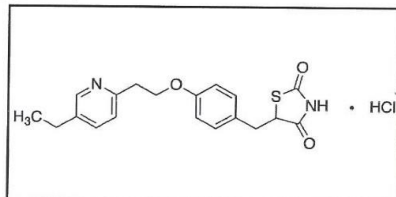
Product:

Pioglitazone Hydrochloride

Synonyms:

5-[[4-[2-(5-Ethyl-2-pyridinyl)ethoxy]phenyl]methyl]-2,4-thiazolidinedione Hydrochloride; AD-4833; Actos; U-72107A;

Structure:



Molecular Formula:

C₁₉H₂₁ClN₂O₃S

Molecular Weight:

392.90

Source of Product:

2. Analytical Information

Lot Number:

10-XJZ-179-1

Melting Point:

185 - 187°C

Boiling Point:

N/A

Atmosphere:

Air

Appearance of Product:

White Solid

Solubility

DMSO, Methanol

Method for Determining Identity:

¹H NMR (DMSO-d₆) and MS

Stability

Not Determined

Purity:

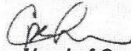
98%

Long Term Storage Condition:

-20°C Freezer

Additional Information:

TLC Conditions: SiO₂; Dichloromethane : Methanol : Ammonium Hydroxide = 9 : 1 : 0.1; Visualized with UV and AMCS;
Single Spot, R_f = 0.30.
¹H NMR and MS conform to structure.
Chloride Content: 9.83%


Philip Chan, Head of Quality Assurance

QC Test Date
July 23, 2013

Retest Date
July 21, 2018

Anexo C. Factura de la compra del medicamento genérico Glitacar-1®



TIENDAS SORIANA, S.A. DE C.V.
ALEJANDRO DE RODAS No. 3102-A
CUMBRES 8 SECTOR
MONTERREY, NUEVO LEON, MEXICO
C.P. 64610
RFC TSO991022PB6

FACTURA

Serie-Folio: BAEBI-81944
Fecha: 2014-03-03 16:52:10
Hoja: 1/1
No. Serie Certificado:
0000100000203239920
Folio Fiscal:
F2B9AFBD-C69F-4006-AB6A-C34826BA14BA
No. Serie Certificado del SAT:
0000100000300774022
Fecha y hora de certificación:
2014-03-03 16:52:14

EXPEDIDO EN

418 CONSULADO
AV. RIO CONSULADO 2355-0
SIMON BOLIVAR
VENUSTIANO CARRANZA, DISTRITO FEDERAL, MEXICO
C.P. 15410

CLIENTE

CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POL
ITECN
AV IPN 2508
ZACATENCO
GUSTAVO A. MADERO, DISTRITO FEDERAL, MEXICO
C.P. 07360
RFC: CIE6010281U2
Cédula fiscal I1175826

Codigo	Descripción	Unidad	Cantidad	Precio	Total
7501299330289	GLITACAR-1 15 MG TAB 30	PIEZA	3.000	\$360.05	\$1,080.15
Cadena Original del Complemento de Certificación Digital del SAT: 1.0 F2B9AFBD-C69F-4006-AB6A-C34826BA14BA 2014-03-03T16:52:14 iSYdhxju88SuMXvM/tknj3J2A89KxdZwE+jMHERdgv+OZLX7EAPn6to7PIOf7hxsGTDzA7zafgAW5s0rvys/dxCHY83FNy5NOFvf3tP84ISw+ujpBCt6TVMbYbPChOcul1uVUSXc0k3kEgAG4EuUg2/mDDx0ASnDrK971hEA+8= 0000100000300774022					
Sello Digital del CFDI: iSYdhxju88SuMXvM/tknj3J2A89KxdZwE+jMHERdgv+OZLX7EAPn6to7PIOf7hxsGTDzA7zafgAW5s0rvys/dxCHY83FNy5NOFvf3tP84ISw+ujpBCt6TVMbYbPChOcul1uVUSXc0k3kEgAG4EuUg2/mDDx0ASnDrK971hEA+8=					
Sello del SAT: zDkeoSww6d90E2+fI61ra3XK4Lnd1YGVQM7NPR5qfTadaFDrpTEu4zjWlxDCRDAinLDtK/fu39JdQJtrqlSpDfggUzZnu42Mo6F2asBbu0sh4Md2GgOdEWNJ8pS2YEEKSJus/myYzTXQLQW61kg2FqUtgz/921VZFFIKRns9dx4=					

BASE IEPS

PORCENTAJE	BASE	IMPUESTO

BASE IVA

PORCENTAJE	BASE	IMPUESTO
IVA 0%	1,080.15	0.00



YA PUEDE GENERAR SU FACTURA EN FORMATO XML O PDF EN [HTTP://WWW.SORIANA.COM](http://www.soriana.com)
Pago en una sola exhibición.

Venta del día: 03/MAR/2014, identificada con el Ticket No.
04180303014105500326.

REGIMEN FISCAL: NO APLICA
MÉTODO DE PAGO: No Identificado
LUGAR EXPEDICIÓN: VENUSTIANO CARRANZA, DISTRITO FEDERAL, MEXICO

SUBTOTAL	\$1,080.15
DESCUENTO	\$0.00
IVA	\$0.00
IEPS	\$0.00
TOTAL	\$1,080.15

IMPORTE CON LETRA

Mil Ochenta Pesos 15/100 M.N.

La reproducción no autorizada de este comprobante constituye un delito dentro de las disposiciones fiscales. Este documento es una representación impresa de un CFDI.

Anexo D. Factura de la compra del medicamento innovador Zactos®



DOMICILIO FISCAL
 Nueva Wal Mart de México, S. de R. L. de C.V.
 Calle NEXTEGO 78
 Col. SANTA CRUZ ACAYUCAN
 Del AZCAPOTZALCO
 DISTRITO FEDERAL MÉXICO
 C.P. 02770
 NWM9709244W4

EXPEDIDO EN
 DOMICILIO ESTABLECIMIENTO
 AV. HIDALGO SIN
 INDUSTRIAL TLAXCULPAN
 TLALNEPANTLA
 ESTADO DE MEXICO MÉXICO
 C.P. 54030
 AV. HIDALGO Y AV. TOLTECAS
 REGIMEN FISCAL: Régimen General de Ley Personas
 Morales

FECHA	FACTURA
14 de Marzo de 2014 20:06:06	ICAGM10345

FOLIO FISCAL
9E34AEFF-2F7C-47CB-B69F-20A18CBEC79C

CLIENTE
 NOMBRE O RAZÓN SOCIAL: CENTRO DE INVESTIGACION Y DE ESTUDIOS AVANZADOS DEL INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL R.F.C. CIE6010281U2
 DOMICILIO: Calle: AV. INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL 2508- Col.: SAN PEDRO ZACATENCO Deleg./Municipio: GUSTAVO A. MADERO
 Ciudad/Estado: DISTRITO FEDERAL C.P.: 07360

CÓDIGO	CANTIDAD	DESCRIPCIÓN	UNIDAD	VALOR UNITARIO	IMPORTE
750108224249	2.00	ZACTOS 15 MG TABS 28 TICKET No: 7468677913902948100465	PIEZA	\$723.07	\$1,446.14

TOTAL CON LETRA	TOTAL
(UN MIL CUATROCIENTOS TRECE PESOS 62/100 M.N.)	SUBTOTAL \$1,446.14 DESCUENTO -\$32.52
	TOTAL \$1,413.62

CADENA ORIGINAL DEL COMPLEMENTO DE CERTIFICACIÓN DIGITAL DEL SAT
 [1.0]E34AEFF-2F7C-47CB-B69F-20A18CBEC79C[2014-03-14T20:06:06]KJoraDVkYUnYCRbDVLdGSGFnG118yPtpm7uuHEcklx131k5f48pZwoKrn95Z4xkPRHekFRDAwwG7Q5mBKrUg*vr7y8uXGCIY+EdeQa7wJNzzKY3F/KeYo0Y9rB9p/aK4uTdYgI338gLabMGMzmx7VAKHIS04p/hv8GDU4=[00001000000203159220]

SELLO DIGITAL DEL EMISOR
 KJoraDVkYUnYCRbDVLdGSGFnG118yPtpm7uuHEcklx131k5f48pZwoKrn95Z4xkPRHekFRDAwwG7Q5mBKrUg*vr7y8uXGCIY+EdeQa7wJNzzKY3F/KeYo0Y9rB9p/aK4uTdYgI338gLabMGMzmx7VAKHIS04p/hv8GDU4=

SELLO DIGITAL DEL SAT
 Ox8hp8Hw5Svk6H0rR3K68QCF4zocP0XZK2K3aYTKHma2kTB6sQa7LDwIbwfrjF1kSabKvwpKAvVIOYxatrk3Fpk7xiiWAvEi4BomBrt3U7Nyu3q7OMvZepCuZNNppMQF/EXx6GYSgWG2g+R5k7pxwmsf u1a+mJwVehlyfa=

	Lugar, fecha y hora de emisión: TLALNEPANTLA, ESTADO DE MEXICO a 14 de Marzo de 2014 20:06:06	Moneda: MXN
	Folio fiscal: 9E34AEFF-2F7C-47CB-B69F-20A18CBEC79C	Tipo de cambio: \$1.00
	Fecha y hora de certificación: 14 de Marzo de 2014 20:06:06	
	No. de serie del certificado del emisor: 00001000000300051202	
	No. de serie del certificado del SAT: 00001000000203159220	
Método de pago: No Identificado		
Número de cuenta:		
Forma de pago: PAGO EN UNA SOLA EXHIBICION		
Condiciones de pago: Inmediato		

ESTE DOCUMENTO ES UNA REPRESENTACIÓN IMPRESA DE UN CFDI

Anexo E. Absorbancias del perfil de disolución del medicamento innovador Zactos®

TABLETA	TIEMPO DE MUESTREO (Minutos)					
	5	10	15	30	45	60
ABSORBANCIA						
1	0.4580	0.4600	0.4590	0.4590	0.4580	0.4590
2	0.4560	0.4630	0.4610	0.4580	0.4630	0.4620
3	0.4380	0.4570	0.4550	0.4550	0.4580	0.4560
4	0.4430	0.4610	0.4570	0.4550	0.4600	0.4570
5	0.4520	0.4580	0.4610	0.4580	0.4570	0.4570
6	0.4530	0.4540	0.4560	0.4590	0.4550	0.4550
7	0.4580	0.4550	0.4540	0.4560	0.4560	0.4530
8	0.4540	0.4510	0.4530	0.4510	0.4510	0.4500
9	0.4450	0.4560	0.4580	0.4600	0.4580	0.4580
10	0.4540	0.4500	0.4520	0.4540	0.4540	0.4570
11	0.4560	0.4540	0.4580	0.4520	0.4530	0.4530
12	0.4600	0.4620	0.4580	0.4550	0.4590	0.4540
$X_i = (y - a) / b$ (mg/mL)						
1	0.018237	0.018325	0.018281	0.018281	0.018237	0.018281
2	0.018148	0.018458	0.018370	0.018237	0.018458	0.018414
3	0.017350	0.018192	0.018104	0.018104	0.018237	0.018148
4	0.017572	0.018370	0.018192	0.018104	0.018325	0.018192
5	0.017971	0.018237	0.018370	0.018237	0.018192	0.018192
6	0.018015	0.018059	0.018148	0.018281	0.018104	0.018104
7	0.018237	0.018104	0.018059	0.018148	0.018148	0.018015
8	0.018059	0.017926	0.018015	0.017926	0.017926	0.017882
9	0.017660	0.018148	0.018237	0.018325	0.018237	0.018237
10	0.018059	0.017882	0.017971	0.018059	0.018059	0.018192
11	0.018148	0.018059	0.018237	0.017971	0.018015	0.018015
12	0.018325	0.018414	0.018237	0.018104	0.018281	0.018059

$E_i = ((X_i) (F_d) (v))$ (mg)						
1	0.182366	0.183253	0.182809	0.182809	0.182366	0.182809
2	0.181479	0.184582	0.183696	0.182366	0.184582	0.184139
3	0.173500	0.181923	0.181036	0.181036	0.182366	0.181479
4	0.175717	0.183696	0.181923	0.181036	0.183253	0.181923
5	0.179706	0.182366	0.183696	0.182366	0.181923	0.181923
6	0.180150	0.180593	0.181479	0.182809	0.181036	0.181036
7	0.182366	0.181036	0.180593	0.181479	0.181479	0.180150
8	0.180593	0.179263	0.180150	0.179263	0.179263	0.178820
9	0.176603	0.181479	0.182366	0.183253	0.182366	0.182366
10	0.180593	0.178820	0.179706	0.180593	0.180593	0.181923
11	0.181479	0.180593	0.182366	0.179706	0.180150	0.180150
12	0.183253	0.184139	0.182366	0.181036	0.182809	0.180593
$D_i = (X_i) (F_d)(V_i) + \square E_i$						
1	16.412944	16.491849	16.452840	16.452840	16.414718	16.452396
2	16.333154	16.609318	16.531301	16.415604	16.606215	16.568536
3	15.615038	16.364627	16.286609	16.286609	16.400976	16.325618
4	15.814514	16.524651	16.368616	16.291485	16.482096	16.369060
5	16.173572	16.410285	16.527311	16.411615	16.373492	16.373492
6	16.213468	16.252920	16.330937	16.446634	16.294145	16.294145
7	16.412944	16.294588	16.255579	16.332710	16.332710	16.219674
8	16.253363	16.135007	16.213024	16.135893	16.135893	16.098214
9	15.894305	16.328278	16.406295	16.483426	16.407182	16.407182
10	16.253363	16.095555	16.173572	16.250703	16.250703	16.363740
11	16.333154	16.254250	16.410285	16.178892	16.217014	16.217014
12	16.492735	16.571639	16.415604	16.299908	16.452396	16.264002

% D = (Di / Dosis)100						
1	109.42	109.95	109.69	109.69	109.43	109.68
2	108.89	110.73	110.21	109.44	110.71	110.46
3	104.10	109.10	108.58	108.58	109.34	108.84
4	105.43	110.16	109.12	108.61	109.88	109.13
5	107.82	109.40	110.18	109.41	109.16	109.16
6	108.09	108.35	108.87	109.64	108.63	108.63
7	109.42	108.63	108.37	108.88	108.88	108.13
8	108.36	107.57	108.09	107.57	107.57	107.32
9	105.96	108.86	109.38	109.89	109.38	109.38
10	108.36	107.30	107.82	108.34	108.34	109.09
11	108.89	108.36	109.40	107.86	108.11	108.11
12	109.95	110.48	109.44	108.67	109.68	108.43
Promedio	107.89	109.07	109.10	108.88	109.09	108.86
Mínimo	104.10	107.30	107.82	107.57	107.57	107.32
Máximo	109.95	110.73	110.21	109.89	110.71	110.46
Desviación Estándar	1.80	1.11	0.77	0.74	0.85	0.82
CV %	1.67	1.01	0.71	0.68	0.78	0.75

**Anexo F. Absorbancias del perfil de disolución del medicamento genérico
Glozac**

TABLETA	TIEMPO DE MUESTREO (Minutos)					
	5	10	15	30	45	60
ABSORBANCIA						
1	0.4400	0.4610	0.4620	0.4690	0.4720	0.4790
2	0.4120	0.4410	0.4390	0.4480	0.4530	0.4540
3	0.4270	0.4430	0.4620	0.4600	0.4690	0.4710
4	0.4400	0.4440	0.4590	0.4710	0.4690	0.4710
5	0.4240	0.4450	0.4430	0.4490	0.4540	0.4570
6	0.4470	0.4540	0.4570	0.4760	0.4720	0.4760
7	0.4630	0.4530	0.4560	0.4610	0.4630	0.4630
8	0.4890	0.4340	0.4390	0.4520	0.4530	0.4510
9	0.4370	0.4390	0.4350	0.4480	0.4460	0.4470
10	0.4250	0.4390	0.4430	0.4440	0.4460	0.4540
11	0.4520	0.4430	0.4490	0.4550	0.4540	0.4520
12	0.4220	0.4390	0.4410	0.4510	0.4550	0.4530
$X_i = (y - a) / b$ (mg/mL)						
1	0.017439	0.018370	0.018414	0.018724	0.018857	0.019167
2	0.016198	0.017483	0.017394	0.017793	0.018015	0.018059
3	0.016862	0.017572	0.018414	0.018325	0.018724	0.018813
4	0.017439	0.017616	0.018281	0.018813	0.018724	0.018813
5	0.016729	0.017660	0.017572	0.017838	0.018059	0.018192
6	0.017749	0.018059	0.018192	0.019035	0.018857	0.019035
7	0.018458	0.018015	0.018148	0.018370	0.018458	0.018458
8	0.019611	0.017173	0.017394	0.017971	0.018015	0.017926
9	0.017306	0.017394	0.017217	0.017793	0.017705	0.017749
10	0.016774	0.017394	0.017572	0.017616	0.017705	0.018059
11	0.017971	0.017572	0.017838	0.018104	0.018059	0.017971
12	0.016641	0.017394	0.017483	0.017926	0.018104	0.018015

	<i>E_i = (X_i) (F_d) (v)</i>			<i>(mg)</i>		
1	0.174387	0.183696	0.184139	0.187242	0.188572	0.191675
2	0.161975	0.174830	0.173944	0.177933	0.180150	0.180593
3	0.168624	0.175717	0.184139	0.183253	0.187242	0.188129
4	0.174387	0.176160	0.182809	0.188129	0.187242	0.188129
5	0.167294	0.176603	0.175717	0.178377	0.180593	0.181923
6	0.177490	0.180593	0.181923	0.190345	0.188572	0.190345
7	0.184582	0.180150	0.181479	0.183696	0.184582	0.184582
8	0.196108	0.171727	0.173944	0.179706	0.180150	0.179263
9	0.173057	0.173944	0.172171	0.177933	0.177047	0.177490
10	0.167738	0.173944	0.175717	0.176160	0.177047	0.180593
11	0.179706	0.175717	0.178377	0.181036	0.180593	0.179706
12	0.166408	0.173944	0.174830	0.179263	0.181036	0.180150
<i>D_i = (X_i) (F_d)(V_i) + Σ E_i</i>						
1	15.694828	16.523322	16.562330	16.832289	16.946655	17.210408
2	14.577759	15.721868	15.643851	15.990940	16.181551	16.219230
3	15.176189	15.807422	16.548589	16.471458	16.814558	16.889915
4	15.694828	15.852636	16.437768	16.900554	16.824310	16.899668
5	15.056503	15.884996	15.806978	16.038371	16.228983	16.342019
6	15.974096	16.250260	16.367286	17.100031	16.947542	17.098258
7	16.612421	16.217900	16.334927	16.527754	16.603999	16.603999
8	17.649700	15.479837	15.674881	16.176232	16.214354	16.138996
9	15.575142	15.654046	15.498011	15.999363	15.923118	15.960797
10	15.096398	15.648727	15.804762	15.843328	15.919572	16.221003
11	16.173572	15.818504	16.052556	16.283949	16.245827	16.170469
12	14.976712	15.647397	15.725415	16.111070	16.263558	16.188201

% D = (Di / Dosis)100						
1	104.63	110.16	110.42	112.22	112.98	114.74
2	97.19	104.81	104.29	106.61	107.88	108.13
3	101.17	105.38	110.32	109.81	112.10	112.60
4	104.63	105.68	109.59	112.67	112.16	112.66
5	100.38	105.90	105.38	106.92	108.19	108.95
6	106.49	108.34	109.12	114.00	112.98	113.99
7	110.75	108.12	108.90	110.19	110.69	110.69
8	117.66	103.20	104.50	107.84	108.10	107.59
9	103.83	104.36	103.32	106.66	106.15	106.41
10	100.64	104.32	105.37	105.62	106.13	108.14
11	107.82	105.46	107.02	108.56	108.31	107.80
12	99.84	104.32	104.84	107.41	108.42	107.92
Promedio	104.59	105.84	106.92	109.04	109.51	109.97
Mínimo	97.19	103.20	103.32	105.62	106.13	106.41
Máximo	117.66	110.16	110.42	114.00	112.98	114.74
Desviación Estándar	5.61	2.03	2.60	2.73	2.54	2.84
CV %	5.36	1.92	2.43	2.50	2.32	2.58

Anexo G. Absorbancias del perfil de disolución del medicamento genérico Glitacar-1®

TABLETA	TIEMPO DE MUESTREO (Minutos)					
	5	10	15	30	45	60
ABSORBANCIA						
1	0.1440	0.4300	0.4410	0.4440	0.4480	0.4490
2	0.1350	0.4220	0.4430	0.4370	0.4370	0.4370
3	0.1260	0.3760	0.4660	0.4520	0.4550	0.4560
4	0.1510	0.3710	0.3750	0.4580	0.4630	0.4640
5	0.1530	0.4220	0.4440	0.4530	0.4560	0.4550
6	0.1440	0.4140	0.4690	0.4650	0.4670	0.4690
7	0.1880	0.4380	0.4390	0.4530	0.4510	0.4480
8	0.1830	0.4310	0.4320	0.4340	0.4310	0.4320
9	0.1430	0.4470	0.4790	0.4580	0.4610	0.4600
10	0.1610	0.4150	0.4600	0.4690	0.4650	0.4670
11	0.1870	0.4480	0.4600	0.4640	0.4630	0.4630
12	0.1720	0.4240	0.4710	0.4590	0.4600	0.4640
$X_i = (y - a) / b$ (mg/mL)						
1	0.004318	0.016995	0.017483	0.017616	0.017793	0.017838
2	0.003919	0.016641	0.017572	0.017306	0.017306	0.017306
3	0.003520	0.014602	0.018591	0.017971	0.018104	0.018148
4	0.004628	0.014380	0.014557	0.018237	0.018458	0.018503
5	0.004717	0.016641	0.017616	0.018015	0.018148	0.018104
6	0.004318	0.016286	0.018724	0.018547	0.018636	0.018724
7	0.006268	0.017350	0.017394	0.018015	0.017926	0.017793
8	0.006046	0.017040	0.017084	0.017173	0.017040	0.017084
9	0.004273	0.017749	0.019167	0.018237	0.018370	0.018325
10	0.005071	0.016330	0.018325	0.018724	0.018547	0.018636
11	0.006224	0.017793	0.018325	0.018503	0.018458	0.018458
12	0.005559	0.016729	0.018813	0.018281	0.018325	0.018503

$E_i = (X_i) (F_d) (v)$ (mg)						
1	0.043176	0.169954	0.174830	0.176160	0.177933	0.178377
2	0.039186	0.166408	0.175717	0.173057	0.173057	0.173057
3	0.035197	0.146017	0.185912	0.179706	0.181036	0.181479
4	0.046279	0.143801	0.145574	0.182366	0.184582	0.185026
5	0.047165	0.166408	0.176160	0.180150	0.181479	0.181036
6	0.043176	0.162862	0.187242	0.185469	0.186356	0.187242
7	0.062680	0.173500	0.173944	0.180150	0.179263	0.177933
8	0.060464	0.170397	0.170841	0.171727	0.170397	0.170841
9	0.042732	0.177490	0.191675	0.182366	0.183696	0.183253
10	0.050711	0.163305	0.183253	0.187242	0.185469	0.186356
11	0.062237	0.177933	0.183253	0.185026	0.184582	0.184582
12	0.055588	0.167294	0.188129	0.182809	0.183253	0.185026
$D_i = (X_i) (F_d)(V_i) + \Sigma E_i$						
1	3.885806	15.169096	15.598193	15.713889	15.866378	15.904057
2	3.526748	14.849490	15.668675	15.437282	15.437282	15.437282
3	3.167690	13.030706	16.541496	16.001579	16.115946	16.153625
4	4.165074	12.844528	13.000563	16.201499	16.392110	16.429789
5	4.244865	14.857469	15.715662	16.062752	16.177119	16.139440
6	3.885806	14.537863	16.683346	16.529084	16.605329	16.680686
7	5.641202	15.504217	15.543226	16.083143	16.006898	15.893862
8	5.441725	15.225836	15.264845	15.341976	15.227609	15.265288
9	3.845911	15.839338	17.087619	16.277744	16.392110	16.354431
10	4.564027	14.584851	16.340246	16.687336	16.534847	16.610205
11	5.601306	15.898294	16.366400	16.520662	16.482540	16.482540
12	5.002876	14.944796	16.778208	16.315422	16.353545	16.504260

% D = (Di / Dosis)100						
1	25.91	101.13	103.99	104.76	105.78	106.03
2	23.51	99.00	104.46	102.92	102.92	102.92
3	21.12	86.87	110.28	106.68	107.44	107.69
4	27.77	85.63	86.67	108.01	109.28	109.53
5	28.30	99.05	104.77	107.09	107.85	107.60
6	25.91	96.92	111.22	110.19	110.70	111.20
7	37.61	103.36	103.62	107.22	106.71	105.96
8	36.28	101.51	101.77	102.28	101.52	101.77
9	25.64	105.60	113.92	108.52	109.28	109.03
10	30.43	97.23	108.93	111.25	110.23	110.73
11	37.34	105.99	109.11	110.14	109.88	109.88
12	33.35	99.63	111.85	108.77	109.02	110.03
Promedio	29.43	98.49	105.88	107.32	107.55	107.70
Mínimo	21.12	85.63	86.67	102.28	101.52	101.77
Máximo	37.61	105.99	113.92	111.25	110.70	111.20
Desviación Estándar	5.56	6.42	7.17	2.82	2.90	3.03
CV %	18.89	6.51	6.77	2.63	2.70	2.81

Anexo H. Perfil de disolución por tableta de los medicamentos del estudio.

