

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO

FACULTAD DE INGENIERÍA

**ESTUDIO DE LA MEJORA EN EFICIENCIA Y EN EFICACIA EN EL DESARROLLO DE UN
MEDICAMENTO EN LA INDUSTRIA MEXICANA, UTILIZANDO DISEÑO Y ANÁLISIS
ESTADÍSTICO DE EXPERIMENTOS CON MEZCLAS**

TESIS

QUE COMO PARTE DE LOS REQUISITOS PARA OBTENER EL GRADO DE

MAESTRO EN INGENIERÍA DE CALIDAD

PRESENTA

Q. en A. JUDITH FLORES FLORES

Expediente 96618

DIRIGIDO POR:

Dr. EDUARDO CASTAÑO TOSTADO

C.U., QUERÉTARO, QRO. NOVIEMBRE DE 2012



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Ingeniería
Maestría en Ingeniería de Calidad

TESIS

**ESTUDIO DE LA MEJORA EN EFICIENCIA Y EN EFICACIA EN EL DESARROLLO DE UN
MEDICAMENTO EN LA INDUSTRIA MEXICANA, UTILIZANDO DISEÑO Y ANÁLISIS
ESTADÍSTICO DE EXPERIMENTOS CON MEZCLAS**

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de:

Maestro en Ingeniería de Calidad

Presenta:

Q en A. Judith Flores Flores

Dirigido por:

Dr. Eduardo Castaño Tostado

SINODALES

Dr. Eduardo Castaño Tostado
Presidente

M. en C. Guillermo Hiyane Nashiro
Secretario

M. en C. Patricia Villalobos Aguilera
Vocal

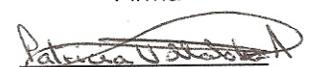
Dr. Miguel Ángel Duarte Vázquez
Suplente

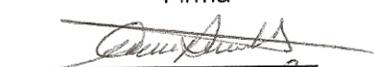
M. en C. Brisia Villalón Corona
Suplente

Dr. Aurelio Domínguez González
Director de la Facultad

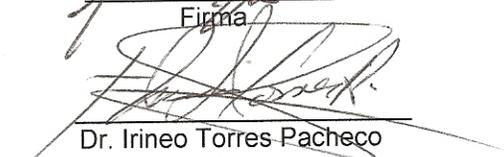

Firma


Firma


Firma


Firma


Firma


Dr. Irineo Torres Pacheco
Director de Investigación y
Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Noviembre 2012
México

RESUMEN

El objetivo principal de este trabajo fue aplicar el diseño experimental de mezclas en la formulación de prueba de una forma farmacéutica sólida, mediante el estudio de sus excipientes y la proporción de éstos en la formulación, que a su vez permita comparar su patrón de disolución con el medicamento de referencia o de patente. El perfil de disolución es generado por un método *in vitro* aceptado para la determinación de la intercambiabilidad entre un medicamento de patente y uno de prueba. El diseño en mezclas resultó en 20 formulaciones, comparado con el de patente. El estudio de los perfiles de disolución (% disuelto del activo a los 5, 10, 15, 20, 30 y 45 minutos) se llevó a cabo siguiendo los lineamientos descritos en la FEUM y en la NOM 177-SSA1-1998. Se encontraron diferencias en la cantidad disuelta entre cada formulación estudiada. Los mejores perfiles de disolución encontrados (fórmulas 5 y 17), usando la prueba f_2 presentaron un factor de similitud (f_2) de 33 % y 36 % respectivamente, valores que se encuentran fuera del rango de aceptación de 50 % a 100 %, que determina la similitud de curvas de disolución según el criterio de aceptación para considerar equivalentes dos curvas. Sin embargo, según el modelo estimado, se obtuvo una formulación promisorio con una disolución de 83 ± 26 % a los 10 minutos. Si bien ésta no alcanzó los niveles del perfil de disolución de la referencia, sí permite descartar el uso de uno de los excipientes en la formulación

(Palabras clave: diseño experimental con mezclas, perfil de disolución, factor de similitud).

SUMMARY

The main objective of this study was to apply the experimental design mixtures of test formulation in a solid dosage form, by studying the excipients and their proportion in the formulation, which allows the pattern of dissolution compared with the reference product or patent. The dissolution profile is generated by an *in vitro* method for determining the accepted interchangeability between one patent and drug testing. The mixtures design resulted in 20 formulations, compared with the patent. The study of the dissolution profiles (% asset dissolved at 5, 10, 15, 20, 30 and 45 minutes) was conducted following the guidelines described in FEUM and NOM-177-SSA1 1998. There were differences in the amount dissolved between each formulation studied. The best dissolution profiles found (formulas 5 and 17), using the f_2 test showed a similarity factor (f_2) of 33 % and 36 % respectively, values which are outside the expected range of 50 % to 100 %, determining the similarity of dissolution curves according to acceptance criteria considered equivalent for both curves. However, according to the estimated model promising formulation was obtained with a dissolution of 83 ± 26 % at 10 minutes. While this did not reach the levels of the dissolution profile of the reference rule itself allows the use of one of the excipients in the formulation

(Keywords: experimental design mixtures, dissolution profile, similarity factor).

A mis padres, que con su ejemplo me inculcaron la importancia del estudio, para que llegara a ser una profesionalista y gracias a eso hoy he podido alcanzar otra de mis metas.

A mis hermanas que me han acompañado y apoyado durante todo mi trayecto.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Eduardo Castaño Tostado por orientarme en la realización de este trabajo.

Al Dr. Jorge Luis Rosado Loria por haberme permitido realizar este proyecto en las instalaciones de su empresa.

A mis sinodales por compartir su conocimiento en la realización de este trabajo.

A mis compañeros del área de Desarrollo quienes me apoyaron con su conocimiento y orientación durante la realización del proyecto.

A todos mis amigos que me apoyaron durante todo este trayecto de la maestría.

ÍNDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias.	iii
Agradecimientos.	iv
Índice.	v
Índice de cuadros.	vi
Índice de figuras.	vii
I. INTRODUCCIÓN.	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA.	5
2.1 La industria farmacéutica y el mundo.	5
2.1.1 Clasificación de los medicamentos en México.	8
2.1.1.1 Medicamento innovador y/o referencia.	8
2.1.1.2 Medicamento genérico intercambiable.	9
2.1.2 Los medicamentos genéricos intercambiables.	9
2.1.3 Pruebas a las que se someten los medicamentos genéricos intercambiables.	11
2.1.4 Función de los excipientes en los productos farmacéuticos.	14
2.1.4.1 Diluyentes.	16
2.1.4.2 Aglutinantes.	16
2.1.4.3 Desintegrantes.	17
2.1.4.4 Deslizantes.	17
2.1.4.5 Lubricantes.	18
2.1.5 Diseño de experimentos con mezclas.	19
2.1.5.1 Diseño látice simplex.	20
2.1.5.2 Diseño centroide simplex.	20
2.1.5.3 Diseño simplex con puntos axiales.	21
2.1.5.4 Diseño óptimo.	21
2.2 Justificación.	25
2.3 Descripción del problema.	27
2.4 Hipótesis.	29

2.5	Objetivos.	30
2.5.1	General.	30
2.5.2	Particulares.	30
III.	METODOLOGÍA.	31
3.1	Identificación y función de factores control.	31
3.2	Construcción del diseño experimental.	31
3.3	Elaboración del medicamento.	32
3.4	Estudio del perfil de disolución.	33
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	35
V.	CONCLUSIONES.	66
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	68

ÍNDICE DE CUADROS

Tabla		Página
1	Tipos de pruebas de intercambiabilidad.	13
2	Función y restricción de los excipientes en la formulación.	31
3	Combinaciones de los componentes en la fórmula.	32
4	Intervalos de confianza al 95 % para f_2 en cada una de las formulaciones	61
5	Parámetros farmacotécnicos	63

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Derechohabiencia a servicios de salud por tipo de institución.	6
2	Pruebas de intercambiabilidad para medicamentos.	13
3	Disolutor de 6 vasos.	34
4	Automuestreador.	34
5	Perfil de disolución de Fórmula 1 vs Referencia.	35
6	Perfil de disolución de Fórmula 2 vs Referencia.	36
7	Perfil de disolución de Fórmula 3 vs Referencia.	37
8	Perfil de disolución de Fórmula 4 vs Referencia.	38
9	Perfil de disolución de Fórmula 5 vs Referencia.	39
10	Perfil de disolución de Fórmula 6 vs Referencia.	40
11	Perfil de disolución de Fórmula 7 vs Referencia.	41
12	Perfil de disolución de Fórmula 8 vs Referencia.	42
13	Perfil de disolución de Fórmula 9 vs Referencia.	43
14	Perfil de disolución de Fórmula 10 vs Referencia.	44
15	Perfil de disolución de Fórmula 11 vs Referencia.	45
16	Perfil de disolución de Fórmula 12 vs Referencia.	46
17	Perfil de disolución de Fórmula 13 vs Referencia.	47
18	Perfil de disolución de Fórmula 14 vs Referencia.	48
19	Perfil de disolución de Fórmula 15 vs Referencia.	49
20	Perfil de disolución de Fórmula 16 vs Referencia.	50
21	Perfil de disolución de Fórmula 17 vs Referencia.	51
22	Perfil de disolución de Fórmula 18 vs Referencia.	52
23	Perfil de disolución de Fórmula 19 vs Referencia.	53
24	Perfil de disolución de Fórmula 20 vs Referencia.	54
25	Perfil de disolución promedio de las Formulaciones.	55

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
26	Efectos del modelo estadístico.	58
27	Efectos de los componentes en las formulaciones.	58
28	Perfil de disolución de Fórmula 21 experimental vs Referencia.	59
29	Interacción del diluyente 1 con el desintegrante.	62
30	Interacción del diluyente 2 con el desintegrante.	62
31	Desintegración vs f_2 .	64

I. INTRODUCCION

Las enfermedades crónico degenerativas se han convertido en uno de los problemas de salud pública más importantes debido a los altos costos de su tratamiento y de la prevención de las complicaciones. Los cambios en el comportamiento humano y el estilo de vida en el último siglo han provocado un gran incremento de la incidencia mundial de diabetes, sobre todo de tipo 2 (DM2).

La diabetes mellitus tipo 2 es uno de los principales problemas de salud a nivel mundial, pero aún mayor en los países en vías de desarrollo como México. De acuerdo a la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Ensanut) 2006 se sabe que la prevalencia real de la diabetes en México es del 14.4% de la población en general.

En los próximos 25 años se espera un aumento muy importante de diabetes en la población mayor de 20 años, sobre todo en los países subdesarrollados en donde el envejecimiento y la transición epidemiológica juegan un papel muy importante. Para 2025 la población adulta aumentará a nivel mundial en 64% con respecto a la que había en 1995, y el número de diabéticos aumentará de 135 a 300 millones. En el continente americano, se concentra cerca del 25% de los casos, para el 2001 se calculaba existían 45 millones de diabéticos en la región. En 1995 a nivel mundial, los 10 países con mayor número de personas con diabetes mellitus (DM) eran la India (19 millones), China (16 millones), Estados Unidos de América (13.9 millones), Federación Rusa (8.9 millones), Japón (6.3 millones), Brasil (4.9 millones), Indonesia (4.5 millones), Pakistán (4.3 millones), México (3.8 millones) y Ucrania (3.6 millones).

En la primera mitad del siglo XX, México se caracterizaba por un bajo nivel de vida donde la insalubridad y pobreza de ese entonces, se acompañaba de una alimentación frugal y una actividad física de moderada a intensa en la mayor parte de la población, factores que evitaron o redujeron la presencia de enfermedades crónico degenerativas, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2.

En los últimos 40 años, la población mexicana tiende a pasar de ser un país de gente joven a un país con mayor proporción de adultos y población de la tercera edad. Este aumento de la población adulta, junto con los cambios en hábitos de alimentación y en actividades físicas, está repercutiendo en una mayor prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 y otras enfermedades crónico degenerativas que no conducen a la muerte inmediata, pero que son grandes consumidoras de servicios de salud con el consecuente impacto financiero.

La morbilidad y la mortalidad de la diabetes mellitus tipo 2 en México ha sido creciente, sobre todo a partir de los años 60's, lo cual puede deberse tanto al incremento en la esperanza de vida, como a una mayor exposición a los factores de riesgo relacionados con el estilo de vida occidental que operaron en años previos.

La cifra de diabéticos aumenta con la edad, ya que en el grupo de 30 a 69 años la prevalencia es del 10.9 %, en el grupo de 40 a 69 años es del 16 % y alcanza el 20 % en los mayores de 50 años, lo que indica el riesgo de padecer diabetes se incrementa drásticamente a partir de los 40 años de edad. No obstante en años recientes se ha encontrado un incremento en la incidencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en población joven.

Para 1995 se estimaba que en México había 3.8 millones de adultos con diabetes mellitus tipo 2, cifra que en 1997 se incrementó a 4 millones. En el 2000 se consideró existirían cerca de los 4.5 millones de diabéticos. Desde entonces el país se ha ubicado dentro de las 10 naciones con mayor número de personas con

esta enfermedad. Para el año 2025, se estima alcanzar los 11.7 millones y estar en el 7° sitio a nivel mundial (Vázquez y Panduro, 2001).

En México como en la mayoría de los países, la diabetes mellitus tipo 2 está entre las primeras siete causas de mortalidad, así como las complicaciones que emanan de la misma, entre ellas la tríada típica; enfermedad cardiovascular, ceguera e insuficiencia renal.

La diabetes mellitus tipo 2 es una entidad clínica que agrupa una serie de complejas anormalidades metabólicas. Estas incluyen: elevada producción hepática de glucosa, deficiente secreción de insulina por la célula beta del páncreas y una pobre respuesta del organismo a la acción de la insulina (resistencia a la insulina), principalmente en músculo, tejido adiposo e hígado.

La diabetes mellitus se asocia con frecuencia a otras enfermedades como hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, dislipidemia, obesidad y enfermedad vascular cerebral, entre otras.

Existen dos componentes principales para el tratamiento de la diabetes: no farmacológico (dieta y ejercicio) y farmacológico (fármacos como la insulina y los hipoglucemiantes orales).

Los medicamentos que actualmente se utilizan por vía oral para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 son:

- a) Sulfonilureas primera, segunda y tercera generación (glibenclamida y glimepirida).
- b) Biguanidas (Metformina).
- c) Inhibidores de alfa glucosidasas (Acarbosa, Miglitol).
- d) Tiazolidinedionas (Pioglitazona).
- e) Meglitinidas (Repaglinida, nateglinida).

- f) Incretinas (Januvia).
- g) Combinaciones de ellas.

En México, como en otros países, se están buscando alternativas para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades y una alternativa ha sido la producción de medicamentos genéricos.

En los últimos años la industria farmacéutica se ha dado a la búsqueda de procedimientos que optimicen la velocidad de respuesta para el suministro de fármacos, reduciendo con ello los tiempos de desarrollo, su autorización de venta y los costos asociados a la manufactura de un producto sin que necesariamente esto afecte su calidad.

La calidad del medicamento genérico no sólo depende de la presencia del principio activo en la forma farmacéutica, sino también de sus formas de liberación y de absorción. Una evaluación satisfactoria para la determinación de la intercambiabilidad genérico – de patente es mediante la experimentación *in vitro* para obtener el perfil de disolución y comparar la velocidad de liberación del principio activo del medicamento genérico con el medicamento de patente y/o referencia bajo condiciones controladas, durante un lapso. Una vez obtenidos los perfiles de disolución, un resumen numérico de la comparación la da un factor de similitud f_2 , definido más adelante.

II. REVISION DE LITERATURA

2.1 LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN MÉXICO Y EL MUNDO

Dentro de los derechos fundamentales de los ciudadanos en cualquier país del mundo encontramos, la alimentación, la salud y la educación; siendo los medicamentos parte importante en los sistemas de atención a la salud.

En México el sistema de atención a la salud se encuentra formado por:

- La Seguridad Social (IMSS, ISSSTE, DIF, SEDENA, PEMEX, MARINA) que atiende a un poco más del 50% de la población.
- El Seguro Popular (sistema de protección social en salud) creado en 2003 y que atiende a más de un 10% de la población.
- El sistema conformado dentro de la Secretaría de Salud que en principio debe ofrecer servicios a la población no asegurada.
- El sistema privado que en cuanto a servicios integrados atiende a menos del 20% de la población, pero en lo que corresponde a la venta de medicamentos (farmacias privadas) alcanza prácticamente un 50% del mercado (Figura 1).

Sistema de atención a la Salud en México

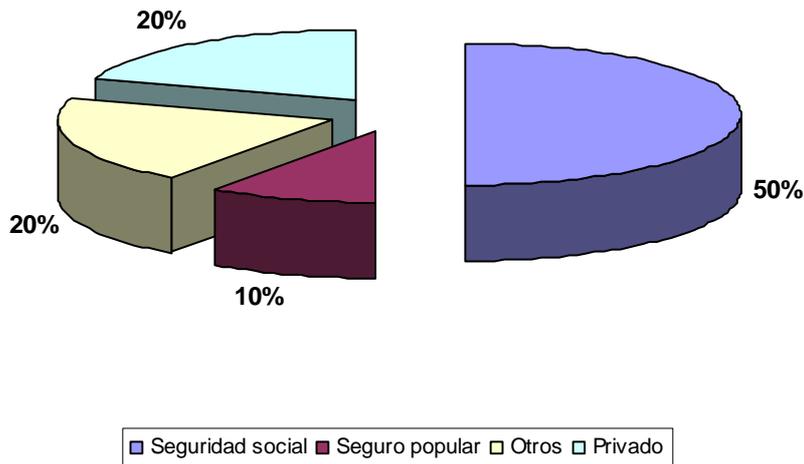


Figura 1. Derechohabiencia a servicios de salud por tipo de institución.

Actualmente la industria fabricante de medicamentos en México abastece más del 70% de las necesidades del país y está constituida por aproximadamente 200 empresas (Plascencia, 2009). Cuarenta y seis de ellas forman parte de consorcios o industrias con capital mayoritariamente extranjero y las restantes son de accionistas predominantemente mexicanos (Cámara de Diputados/ LXI Legislatura, 2010)

El mercado farmacéutico en México ocupa el noveno lugar a nivel mundial y el primero de América Latina, lo coloca como uno de los principales países para el desarrollo de esta industria de acuerdo con el volumen de ventas. Hasta 2006 se había observado promedio anual de crecimiento del 13%, lo que lo ubica como uno de los mercados más atractivos para la industria farmacéutica (Kuri, 2006).

El mercado total de medicamentos en México es de aproximadamente USD 14,000 millones por año, dividido en dos segmentos:

- Mercado privado, aproximadamente USD 10,000 millones por año. Son los medicamentos que se venden en la farmacia privada y son pagados directamente por el paciente.
- Mercado institucional, aproximadamente USD 4,000 millones por año. Constituidos por compras de las instituciones de seguridad social y el seguro popular, para proporcionar los medicamentos gratuitos a los derechohabientes (Plascencia, 2009).

El crecimiento de la industria farmacéutica se basa principalmente en el surgimiento de nuevos fármacos, de asociaciones nuevas de compuestos conocidos, y en el descubrimiento de nuevos usos terapéuticos de fármacos ya existentes.

Debido a los altos costos y al tiempo que se llevan las pruebas para comprobar la seguridad y eficacia de los medicamentos, la industria farmacéutica ha tratado de justificar el alto precio que tienen los medicamentos, así como el tiempo de protección de la patente, para poder recuperar los costos que se realizaron en este proceso de investigación (Reséndiz *et al.*, 2007).

Cuando una compañía farmacéutica tiene una sustancia que promete ser un buen medicamento, solicita un documento legal (patente), que le otorga la exclusividad de comercialización de ese producto en un territorio dado y por un tiempo determinado (20 años). Una vez expirado el tiempo de cobertura de la patente, termina la exclusividad de comercialización (Palma, 2006).

A partir de ese momento otras compañías pueden fabricar y vender el medicamento en cuestión, de esta manera surgen las condiciones normales de competencia como resultado de la manufactura y comercialización de medicamentos genéricos (Kuri, 2006).

En los Estados Unidos de América el 42% de las recetas médicas son de medicamentos genéricos con un costo promedio del 30% por debajo del medicamento de marca, representando EUA, Japón y Alemania 70% del mercado mundial de genéricos.

De acuerdo a Montes de Oca *et al.* (2006) hasta el 2005 se contaba en México con 370 denominaciones genéricas, 3,066 medicamentos genéricos intercambiables y 139 laboratorios participantes que en promedio representan un ahorro del 57% en comparación con el líder.

2.1.1 CLASIFICACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS EN MÉXICO

Actualmente en México existe la siguiente clasificación de medicamentos:

2.1.1.1 Medicamento innovador y/o referencia

Medicamento que es el resultado de un proceso de investigación y que ha demostrado seguridad y eficacia mediante la realización de estudios clínicos fases I, II y III para la obtención del registro sanitario ante la Secretaría de Salud y fase IV o estudios post lanzamiento. Estos productos tienen un periodo de exclusividad de comercialización por estar protegidos por patente, la cual dura 20 años desde la fecha de solicitud (Montes de Oca *et al.*, 2006).

2.1.1.2 Medicamento genérico intercambiable

La legislación sanitaria en México lo define como la especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración, especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de haber cumplido con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables y se identifica con su denominación genérica. (Gutiérrez et al., 2008).

2.1.2 LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES

La eficiencia de los medicamentos depende de diversos factores, como la eficacia y seguridad, que se demuestran mediante estudios clínicos fase I, II y III, la calidad de las materias primas que se utilizan para su elaboración mediante el cumplimiento de las buenas prácticas de fabricación, y para aquellos productos diferentes al innovador la demostración de que el medicamento es intercambiable, esto es que en la prescripción y uso se podrán intercambiar los medicamentos sin necesidad de ajustar dosis con la certeza de que la eficacia del producto esta garantizada (Montes de Oca et al., 2006).

De acuerdo a Olaya et al. (2006) los estudios clínicos se realizan en cuatro fases en humanos voluntarios sanos, así como en pacientes:

Fase I: Consiste en la introducción de un medicamento en seres humanos por primera vez, utilizando voluntarios clínicamente sanos para evaluar en qué niveles de uso del fármaco se observa toxicidad; igualmente se prosigue con los estudios de dosis-respuesta en los pacientes, para determinar la seguridad del medicamento, y en algunos casos, se dan indicios iniciales de su efectividad.

Fase II: Son ensayos clínicos controlados, diseñados para explorar la efectividad y la seguridad relativa del fármaco; se efectúa en un número limitado de pacientes estrechamente supervisados.

Fase III: Se realiza después de establecer una probabilidad razonable de la efectividad del medicamento y tiene como objetivo obtener información adicional de su efectividad para indicaciones específicas y una definición más precisa de los efectos adversos asociados al medicamento; durante esta fase se incluyen estudios controlados y no controlados.

Fase IV: Estos ensayos pueden incluir investigación destinada a explorar un efecto farmacológico específico, establecer la frecuencia de las reacciones adversas, o determinar los efectos de la administración a largo plazo de un medicamento. También sirven para evaluar un medicamento en una población no estudiada adecuadamente en la fase de pre-comercialización (como niños o adultos mayores) o para establecer una nueva indicación clínica del fármaco. Estos ensayos se diferencian de los estudios de mercadeo, de promoción de ventas y de control posterior al mercadeo de reacciones adversas al medicamento, en que estos últimos no necesitan ser revisados por un comité de evaluación ética.

2.1.3 PRUEBAS A LAS QUE SE SOMETEN LOS MEDICAMENTOS GENÉRICOS INTERCAMBIABLES

Para que un medicamento sea aprobado como genérico intercambiable, se le deben de realizar las pruebas de bioequivalencia o intercambiabilidad, y biodisponibilidad.

Las pruebas que se le aplican a los medicamentos genéricos intercambiables son:

- a. **Perfil de disolución** (*in vitro*): Determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica.
- b. **Bioequivalencia** (*in vivo*). Poseer el mismo efecto terapéutico que el medicamento innovador.
- c. **Biodisponibilidad**. Consiste en determinar la proporción del fármaco que se absorbe a la circulación general después de la administración de un medicamento y el tiempo que requiere para hacerlo. Estos estudios se efectúan en voluntarios sanos por lo que son considerados estudios fase II y se llevan a cabo en unidades médicas y analíticas autorizadas (COFEPRIS, 2006; Domínguez *et al.*, 2007).

Para determinar si un medicamento deberá ser sometido a una prueba de bioequivalencia se deben seguir los siguientes criterios:

1. Forma farmacéutica.
2. Margen terapéutico estrecho.
3. Grupo terapéutico.
4. Características farmacocinéticas.
5. Características fisicoquímicas.

Existe un grupo de productos que por sus características no deberán someterse a pruebas de perfil de disolución o bioequivalencia, siendo éstos:

1. Las soluciones acuosas para uso parenteral.
2. Las soluciones orales exentas de excipientes conocidos que modifiquen los parámetros farmacocinéticos.
3. Los gases.
4. Los medicamentos tópicos de uso no sistémico y cuya absorción no represente riesgo.
5. Los medicamentos para inhalación en solución acuosa.
6. Los medicamentos para inhalación en suspensión y cuyo tamaño de partícula demuestre ser igual al del innovador (Montes de Oca et al., 2006).

La industria farmacéutica establecida en el país en base al tipo de medicamento (Tabla 1) realiza las pruebas correspondientes para que sus productos sean autorizados como GI (Figura 2). Las pruebas de intercambiabilidad son realizadas por laboratorios autorizados por la Secretaría de Salud a través de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS).

Tabla 1. Tipos de pruebas de intercambiabilidad (Montes de Oca *et al.*, 2006).

Tipo	Prueba	Se aplica a:
Prueba A	Sin prueba	Soluciones orales, soluciones inyectables, tópicos no sistémicos, medicamentos para inhalación en solución acuosa, etc.
Prueba B	Perfil de disolución	Sólidos orales de liberación inmediata no incluidos en prueba C.
Prueba C	Biodisponibilidad	Medicamentos con margen terapéutico estrecho, con baja solubilidad, inestables, formas farmacéuticas de liberación modificada, tópicos para efecto sistémico, etc.

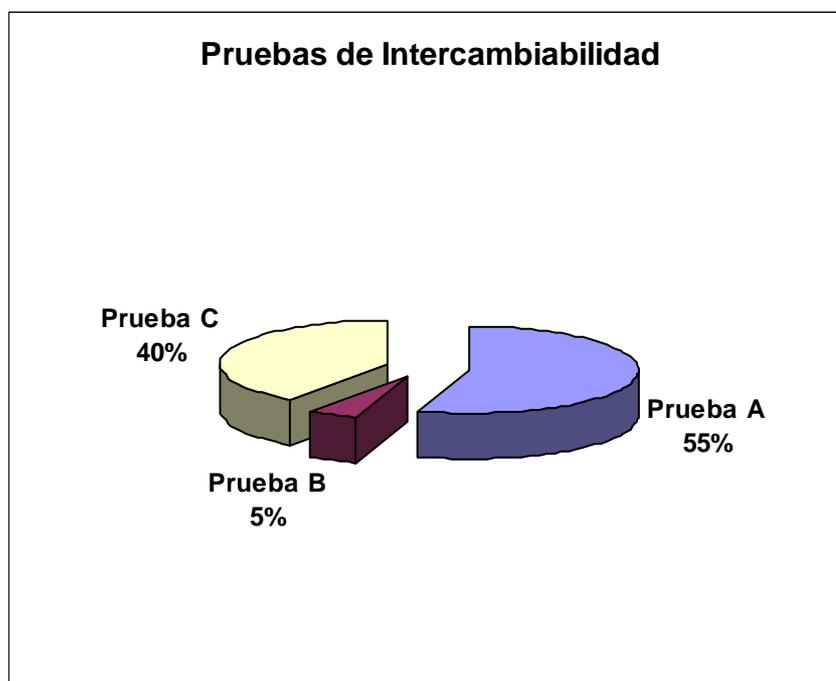


Figura 2. Pruebas de intercambiabilidad para medicamentos (Montes de Oca *et al.*, 2006).

A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico intercambiable deberá poseer, en teoría, las mismas propiedades del innovador (Montoya, 1998).

Sobre la base de la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en México, tanto en el sector privado como en el sector salud, deben cumplir con los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia. Así, la sustitución de un medicamento innovador o de referencia por un genérico intercambiable, no implicaría ningún riesgo para la salud (Lerdo de T., 1998).

2.1.4 FUNCIÓN DE LOS EXCIPIENTES EN LOS PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

Actualmente, muchas compañías farmacéuticas tratan de disminuir sus costos de desarrollo sin comprometer la calidad de sus productos. Para este fin se ha planteado la utilización de excipientes, como un elemento de bajo costo, para aumentar la funcionalidad de los medicamentos. Los excipientes permiten mejorar la efectividad de los fármacos de diferentes maneras. Un ejemplo de ello sería el control de la absorción de los fármacos, la mejora de la seguridad y de la estabilidad de los medicamentos. Esta circunstancia nos enfatiza el aumento de la importancia de los excipientes en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas y su participación en la innovación de las formulaciones (Villafuerte, 2011).

Las formulaciones farmacéuticas son casi todas, invariablemente, mezcla de excipientes y principio activo (Pinillos, 2009). Las propiedades del principio activo son la principal limitante para la formulación y definen cómo es que este principio activo responde a las condiciones de estrés que ocurren durante la fabricación y el uso por el paciente. Una vez conocidas las propiedades del principio activo, se pueden escoger los excipientes y el método de fabricación que permitan superar las deficiencias aparentes del fármaco para transformarse en un

medicamento. Esto enfatiza la importancia de la funcionalidad de cada excipiente así como los beneficios de cada operación de fabricación (Hancock, 2009; Villafuerte, 2011).

El conocimiento de las propiedades y el desempeño de los materiales farmacéuticos es crítico para el diseño de formas farmacéuticas seguras y efectivas (Villafuerte, 2011).

La selección de los excipientes requiere un balance entre la eficiencia en tiempo, costo y el desempeño esperado por el producto. La razón para buscar la multifuncionalidad en los excipientes es la disminución de su número en una formulación así como la disminución de las etapas de procesamiento. Los excipientes se utilizan para convertir un fármaco en una forma farmacéutica que el paciente puede utilizar para tener un beneficio terapéutico. Los excipientes se incluyen en una formulación por poseer propiedades que en conjunto con el proceso permiten fabricar un medicamento con las especificaciones requeridas. Las propiedades deseadas de un excipiente se refieren a su desempeño funcional o funcionalidad (Moreton, 2006; Viscasillas, 2008). La funcionalidad de un excipiente se refiere a su contribución en la elaboración, la liberación, identidad y en la forma de dosificación. Este grupo de características juega un papel importante dentro de la formulación de comprimidos y en especial en la compresión directa donde los excipientes cumplen funciones básicas como son compactación, fluidez, lubricación, desintegración y disolución (Villafuerte, 2011).

Los excipientes se dividen o clasifican en: diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

2.1.4.1 Diluyentes

Con frecuencia, la dosis única del componente activo es pequeña y es necesario agregar una sustancia inerte para aumentar el volumen, con el propósito de que la tableta tenga un tamaño práctico para la compresión.

Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad, la capacidad absorbente, la alcalinidad o acidez, etc. (Hernández y Navascués, 2001). Las cuales van a depender de numerosos factores, tales como cristalinidad, agua de cristalización y estructura macro y microscópica (Lieberman *et. al.*, 1989).

Uno de los diluyentes más utilizados es la lactosa, por su rapidez de disolución en agua. Otros excipientes de uso frecuente como diluyentes son el almidón y la celulosa microcristalina (Hernández y Navascués, 2001).

2.1.4.2 Aglutinantes

Estas sustancias unen las partículas entre sí (acción cohesiva) cuando la presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos. Además, aumentan la resistencia a la rotura de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución. Aunque pueden utilizarse en seco, en general se agregan a la formulación en solución o dispersión para garantizar una distribución más homogénea. De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábica y la gelatina como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la polivinilpirrolidona y ciertos derivados de la celulosa (metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa) (Hernández y Navascués, 2001).

2.1.4.3 Desintegrantes

Son sustancias que promueven la disgregación en un medio acuoso, incrementando su superficie y permitiendo la rápida liberación de la sustancia activa. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble (Hernández y Navascués, 2001).

Las sustancias activas deben liberarse de la matriz del comprimido tan efectivamente como sea posible, rompiendo las uniones formadas durante la compresión como las fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies con recristalización.

Dentro del mecanismo de acción de un desintegrante, existen las siguientes hipótesis: intercambio de calor producido durante el proceso de hidratación, hinchamiento, porosidad, deformación y rotura de uniones físico químicas (Ferrero *et al.*, 1996; Jato, 1997).

Los desintegrantes de uso frecuente son el almidón de maíz, la croscarmelosa, la crospovidona y el glicolato sódico de almidón (Hernández y Navascués, 2001).

2.1.4.4 Deslizantes

Son sustancias que mejoran las características de flujo de una mezcla de polvos, donde es importante optimizar el orden de la adición y el proceso de mezclado de estos materiales con el objeto de maximizar su efecto.

Los deslizantes se diferencian según sus propiedades como: reguladores de flujo o deslizantes, antiadherentes y lubricantes (Hernández y Navascués, 2001).

2.1.4.5 Lubricantes

Los lubricantes cumplen varias funciones, la principal es evitar el pegado de las tabletas en la superficie de los punzones (herramiental usado en la compresión) y reducir la fricción entre las partículas durante la compresión, mejorando así la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado; donde el método de agregado es muy importante para que un lubricante cumpla su función (Artalejo - Ortega *et al.*, 1998).

El lubricante más usado es el estearato de magnesio.

2.1.5 DISEÑO DE EXPERIMENTOS CON MEZCLAS

Los diseños de experimentos que involucran mezclas se emplean para explorar cómo los cambios en la composición porcentual de la mezcla pueden afectar las propiedades de éstas (Ericsson, 1998). Hablando en términos de tecnología farmacéutica, estos diseños exploran cómo la variación en la proporción de los excipientes incide sobre los índices de calidad de las formas terminadas o las variables de control, en procesos de más de una etapa (Fernández *et al.*, 2008)

Estos diseños son muy útiles para cualquier tecnólogo de la industria farmacéutica, ya que debe enfrentarse usualmente a la optimización de la composición porcentual de una mezcla de excipientes con el objetivo de preparar un medicamento con características específicas (Campisi, 1998; Fernández *et al.*, 2008).

Los diseños para mezclas se subdividen en dos grandes grupos. El primero de éstos incluye los diseños aplicables a mezclas sin restricciones, donde los ingredientes (factores) en las formulaciones pueden aparecer en un rango que va desde 0% hasta 100%. Los diseños incluidos en este grupo son el simplex - lattice, el simplex centroide y el axial, los últimos encuentran poca aplicabilidad en la industria farmacéutica ya que se emplean para tamizar factores. El segundo grupo incluye los diseños que contemplan restricciones porcentuales en los ingredientes; el diseño mayoritariamente empleado es el llamado diseño D-óptimo (D-Optimal en inglés) (Fernández *et al.*, 2008).

En general el problema de diseño experimental es seleccionar la mezclas (formulaciones) que nos permitan mejor explorar posibilidades de formulación, entender efectos distintos dependientes de los componentes de la formulación y finalmente dar la posibilidad de encontrar la mezcla (formulación) óptima en el contexto experimental. El modelo lineal general utilizado es en general $Y=Xb+e$, donde Y contiene las respuestas a cada una de las mezclas; las mezclas son

cada uno de los renglones de X ; b representa a los diferentes efectos dependientes de los componentes de la formulación; e representa términos de error experimental que recogen variabilidad no explicable en la respuesta por los componentes de la formulación.

2.1.5.1 Diseño láctice simplex

Los diseños láctice simplex fueron propuestos inicialmente por Scheffé (1958). Los puntos de un diseño láctice simplex están distribuidos uniformemente sobre toda la región simplex. Un láctice simplex para q componentes está asociado a un modelo polinomial de grado m , éste se denota como un diseño láctice simplex $\{q, m\}$. Las proporciones para cada uno de los q componentes son los $(m + 1)$ valores igualmente espaciados de 0 a 1 definidos como:

$$X_i = 0, 1, \frac{2}{m}, \dots, 1 \quad ; \quad i = 1, 2, \dots, q, \quad (1)$$

Todas las posibles combinaciones de las proporciones que sumen la unidad definen las mezclas a los puntos utilizados en el diseño. El número de puntos de un diseño láctice simplex $\{q, m\}$ es

$$\frac{(q + m - 1)!}{m! (q-1)!} \quad (2)$$

2.1.5.2 Diseño centroide simplex

El diseño centroide simplex fue propuesto por Scheffé (1963). Este diseño a diferencia del látice simplex, incluye observaciones de mezclas en donde los componentes aparecen en igual proporción. El diseño centroide simplex consiste de 2^{q-1} puntos. Estos puntos corresponden a q permutaciones de $(1, 0, \dots, 0)$ o mezclas de los q componentes puros, las $(q/2)$ permutaciones de $(1/2, 1/2, 0, \dots, 0)$ o todas las mezclas binarias, las $(q/3)$ permutaciones $(1/3, 1/3, 1/3, 0, \dots, 0)$ o todas las mezclas terciarias, ... y así sucesivamente hasta el punto centroide general $(1/q, 1/q, \dots, 1/q)$.

2.1.5.3 Diseño simplex con puntos axiales

Los diseños axiales contienen puntos de mezclas de los q componentes dentro de la región simplex, y se recomiendan cuando se desea explorar la superficie de respuesta de un experimento con mezclas.

Cornell (1975) define al axial componente i como una línea que se extiende del punto base $x_i = 0, x_j = 1/(q-1)$ para toda $j \neq i$, al vértice opuesto donde base $x_i = 1, x_j = 0$ para toda $j \neq i$. Los puntos axiales son posicionados sobre el axial a una distancia Δ del centroide general $(1/q, 1/q, \dots, 1/q)$. El valor máximo que puede tomar Δ es $(q-1)/q$. Myers y Montgomery (1995) recomiendan que los puntos axiales sean colocados a la distancia $\Delta = (q-1)/2q$ (López *et al.*, 2002).

2.1.5.4 Diseño óptimo

Los diseños D-óptimos responden a un criterio de optimalidad, entre otros disponibles, en el cual se garantiza que las mezclas experimentales seleccionadas minimicen el volumen del elipsoide de confianza de los efectos estimados de un modelo predefinido (Fernández *et al.*, 2008).

En decir, selecciona los puntos de diseño mediante un algoritmo de computación a fin de minimizar la inversa del determinante de la matriz información ($|X'X|^{-1}$), donde como ya vimos antes, X representa la matriz con las formulaciones experimentales a ser estudiadas experimentalmente. Como resultado se obtiene la minimización de la varianza de los coeficientes estimados por el modelo especificado (Fumero, García., 2005). Note que:

$$|X'X| = \frac{1}{(|X'X|^{-1})}. \quad (3)$$

En los diseños con mezclas se distribuyen los puntos experimentales en el área de factibilidad experimental de modo que principalmente se puedan ajustar modelos polinomiales lineales, cuadráticos y especiales cúbicos (Huang, 2005).

En la tecnología farmacéutica los diseños con mezclas sin restricciones han sido empleados para estudiar y optimizar mezclas de excipientes con una misma función (Fernández *et al.*, 2008).

Los diseños con restricciones son los que más aplicación encuentran en la tecnología farmacéutica, ya que son los que permiten encontrar las proporciones idóneas de los excipientes que se emplean en una forma galénica determinada (Fernández *et al.*, 2008)

Así, en un diseño experimental con mezclas, las proporciones x_i de cada uno de los q componentes deben satisfacer las siguientes restricciones

$$X_i \geq 0 \quad (i = 1, 2, \dots, q), \quad \sum_{i=1}^q x_i = x_1 + x_2 + \dots + x_q = 1 \quad (4)$$

Estas restricciones definen la geometría de la región experimental con un simplex de dimensión $(q-1)$ (López *et al.*, 2002).

Al igual que en el análisis de superficie de respuesta, el objetivo del problema de mezclas es encontrar un modelo que permita pronosticar el valor de la variable dependiente en función de sus componentes; esto se puede realizar ajustando los modelos de experimentos con mezclas propuestos por Scheffé (1958).

A partir del modelo lineal más general $Y=Xb+e$, los modelos más usados en experimentos con mezclas son:

Modelo de primer orden

$$y_u = \sum_{i=1}^q \beta_i x_{ui} + e_u \quad u = 1, 2, \dots, n, \quad (5)$$

Modelo cuadrático

$$y_u = \sum_{i=1}^q \beta_i x_{ui} + \sum_{i < j} \sum_{i,j}^q \beta_{ij} x_{ui} x_{uj} + e_u \quad (6)$$

Modelo cúbico especial

$$y_u = \sum_{i=1}^q \beta_i x_{ui} + \sum_{i < j} \sum_{i,j}^q \beta_{ij} x_{ui} x_{uj} + e_u + \sum_{i < j < k} \sum_{i,j,k}^q \beta_{ijk} x_{ui} x_{uj} x_{uk} + e_u \quad (7)$$

Donde y_u es la respuesta y e_u es el error en el u -ésimo ensayo, el parámetro β_i representa el efecto del i -ésimo componente puro, β_{ij} el efecto de la interacción entre los componentes i y j y β_{ijk} el efecto de la interacción triple entre los componentes i y j y β_{ijk} el efecto de la interacción triple entre los componentes i , j y k . Los errores e_u se suponen independientes e idénticamente distribuidos normal con media $\mu=0$ y varianza σ^2 . Los parámetros β_i , β_{ij} y β_{ijk} pueden estimarse por mínimos cuadrados o por máxima verosimilitud.

La variable respuesta experimental debe responder a los cambios en las proporciones de la mezcla más que a su cantidad. (Armstrong, 2006; Pinillos, 2009). Por ello es importante distinguir entre la proporción de los ingredientes en una formulación y el total de la formulación; donde una mezcla es definida por la proporción de sus componentes y no por la cantidad de la mezcla (Lewis, 1999; Pinillos, 2009).

En un experimento de mezclas, si la cantidad total de la mezcla se mantiene constante y el valor de la respuesta cambia cuando se modifica la proporción relativa de los ingredientes que la componen, el comportamiento de la respuesta es definido como una función conjunta característica de los ingredientes en la mezcla (Pinillos, 2009).

2.2 JUSTIFICACION

En México, como en otros países, se están buscando alternativas para disminuir la carga financiera de los costos de las enfermedades y una alternativa ha sido la producción de medicamentos genéricos intercambiables.

A fin de garantizar su eficacia y seguridad, el medicamento genérico intercambiable deberá poseer, en teoría, las mismas propiedades del innovador y, al igual que los medicamentos de patente, deberá cumplir con las pruebas de control de calidad.

El desempeño que se desea en los productos farmacéuticos se considera dividido en niveles de importancia. En un primer nivel de importancia se encuentran las propiedades de los materiales y productos como la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad, en segundo término parámetros como la estabilidad y en un tercer nivel las propiedades mecánicas de las formas farmacéuticas (Villafuerte, 2011).

Se ha considerado que la caracterización de los perfiles de disolución *in vitro* es esencial para evaluar las propiedades de una formulación, para comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio. Una evaluación satisfactoria del perfil de disolución permite en muchas ocasiones una predicción de una buena biodisponibilidad *in vivo*, es decir, el medicamento alcanzaría el nivel terapéutico en el tiempo adecuado (Gracia *et al*, 2004).

Por lo cual, se considera importante la elección de los excipientes adecuados para optimizar el desarrollo de una formulación deseada.

La implementación de un diseño experimental de mezclas nos permitirá evaluar de manera consistente la influencia de cada uno de los componentes de una formulación y sus posibles interacciones. Que a su vez pueden ser corregidas desde el proceso de formulación, reduciendo el tiempo y costo de manera eficiente del desarrollo del producto.

2.3 DESCRIPCIÓN DEL PROBLEMA

El proceso de absorción de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, después de la administración oral depende, entre otros aspectos, de la liberación del principio activo del producto y de su disolución o solubilización en las condiciones fisiológicas.

El perfil de disolución es definido como el método *in vitro* aceptado para la determinación de la intercambiabilidad entre un medicamento de referencia y el de prueba.

El perfil de disolución considera diversos tiempos de muestreo, lo que permite establecer la velocidad de liberación del activo.

Para comparar los perfiles de disolución se utiliza el factor de similitud (f_2), que es un valor puntual que permite relacionar a través de una transformación logarítmica la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos de referencia y el de prueba. Mediante el factor f_2 , se evalúa la similitud de todo el perfil del producto de prueba en relación con el producto de referencia.

Este factor se define como:

$$f_2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - P_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\} \quad (8)$$

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.

Si el valor de f_2 es igual o mayor que 50 (entre 50 y 100) se ha consensado la similitud o equivalencia de los productos de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

La cuantificación de f_2 se hace con datos de disolución (R_t, P_t), $t=1, \dots, n$ generados experimentalmente en un medio de disolución (solución amortiguadora de $\text{pH} = 7.8$). El perfil se obtiene midiendo en tiempos de muestreo (t) contra la cantidad del activo disuelto ($\%Q$). El objetivo es entonces establecer una mezcla cuyo perfil sea cercano al de referencia. Para ello, el experimento por realizar considera como factores a los excipientes en distintos niveles.

2.4 HIPOTESIS

Se puede optimizar la formulación de glimepirida mediante la aplicación de un diseño experimental de mezclas, tanto en aspectos de costo y tiempo, así como una mejor comprensión del fenómeno de disolución.

2.5 OBJETIVOS

2.5.1 GENERAL

Aplicar una metodología experimental que permita estudiar el patrón de disolución de una forma farmacéutica sólida de un medicamento hipoglucemiante.

2.5.2 PARTICULARES

- Postular un modelo experimental para la formulación del medicamento.
- Diseñar un experimento para la formulación del medicamento, para explorar la posibilidad de que el patrón de disolución sea comparable con el medicamento de patente o de referencia.
- Estimar, interpretar y concluir sobre la mejor formulación.

III. METODOLOGÍA

3.1 IDENTIFICACIÓN Y FUNCIÓN DE FACTORES CONTROL

La Tabla 2 muestra la función que cumplen los excipientes en la formulación y los niveles mínimos y máximos permisibles en ésta.

Tabla 2. Función y restricción de los excipientes en la formulación.

Factor (componente en la fórmula)	Función	Variable	Nivel mínimo (%)	Nivel máximo (%)
Excipiente (E1)	Diluyente	X ₁	0	96.2
Excipiente (E2)	Diluyente	X ₂	0	96.2
Excipiente (E3)	Desintegrante	X ₃	0	5.0
Excipiente (E4)	Diluyente del principio activo	X ₄	0	10.0
Excipiente (E5) Glimepirida	Lubricante	Fija Fija	1.0 % 2.8 %	

La razón de selección de estos factores para ser considerados en el experimento son variadas y no publicables para efectos de este trabajo de tesis. Los niveles de cada factor se establecieron de acuerdo a pruebas preliminares.

3.2 CONSTRUCCIÓN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

De acuerdo a las restricciones dadas en el punto 3.1 se obtuvieron las posibles combinaciones de los 4 componentes (Tabla 3) para la formulación del medicamento de acuerdo con el diseño de mezclas D-óptimo, mediante el uso del paquete de cómputo JMP. Note que en esta tabla las formulaciones suman 100%, pero que este corresponde al 96.2% ya en la mezcla para elaborar el medicamento y el 3.8 % esta constituido por el excipiente y el lubricante.

Tabla 3. Combinaciones de los 4 componentes en la fórmula.

Fórmula	Diluyente 1	Diluyente 2	Desintegrante	Diluyente del principio activo
1	0.4745	0.4745	0	0.0510
2	0.4760	0.4760	0.0481	0
3	0.5279	0.3519	0.0241	0.0962
4	0.4351	0.4687	0.0481	0.0481
5	0.8557	0	0.0481	0.0962
6	0	0.9519	0.0481	0
7	0.9038	0	0	0.0962
8	0.5	0.5	0	0
9	0	1	0	0
10	0	0.9038	0	0.0962
11	0	0.8557	0.0481	0.0962
12	0.4880	0.4880	0.0241	0
13	0	0.9519	0	0.0481
14	0.9519	0	0	0.0481
15	0	0.9105	0.0289	0.0606
16	1	0	0	0
17	0.9038	0	0.0481	0.0481
18	0.4519	0.4519	0	0.0962
19	0.9519	0	0.0481	0
20	0.4279	0.4279	0.0481	0.0962

3.3 ELABORACIÓN DEL MEDICAMENTO

Una vez que se obtuvieron las fórmulas del punto 3.2 se realizaron los correspondientes lotes de medicamentos.

Para el proceso de tableteado se utilizó una tableteadora marca Piccola modelo B-10, la dureza se midió con un durómetro marca Optimal Control modelo VK 200 y la friabilidad se midió en un friabilizador marca TEMSA modelo JTR-04. La dureza y la friabilidad se midieron como controles de proceso, la especificación interna para dureza fue de 2.5 a 3.5 Kp/tab y la friabilidad menor a 1%, el peso de

la tableta fue de 75 mg \pm 3 %. La forma de la tableta es redonda de cara plana con canto y bisección. El fabricante del principio activo fue Dr. Reddy's Laboratories Limited.

3.4 ESTUDIO DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

Los estudios de perfil de disolución se llevaron a cabo siguiendo los lineamientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y en la Norma Oficial Mexicana NOM 177-SSA1-1998, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Se utilizó un disolutor de seis vasos marca Hanson Research® modelo SR8PLUS (Figura 3). El medio de disolución fue una solución amortiguadora de fosfato de sodio monobásico al 0.1% (m/V) de pH= 7.8 a una temperatura de 37 °C \pm 0.5 °C, empleando un volumen de 500 mL por vaso y una velocidad de agitación de 50 rpm. El estudio se realizó con 12 tabletas por cada formulación. Se tomaron muestras de 6 mL con un automuestreador (Figura 4), a los tiempos: 5, 10, 15, 20, 30 y 45 min, sin reposición de medio, de las cuales se utilizaron 5 mL para purgar la línea del automuestreador, tomando una alícuota de 1.0 mL y se filtraron a través de una membrana de 10 μ m Handson Research®. La concentración del activo en medio de disolución se determinó mediante cromatografía de líquidos usando un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (HPLC) marca Waters modelo Alliance con detector de arreglo de diodos W 2489 y bomba binaria con automuestreador e2695, a una longitud de onda de 228 nm, con un flujo de 1.1 mL/min a temperatura ambiente y un volumen de inyección de 10 μ L en una columna C₁₈, 4 μ m, 3.9 x 150 mm fase reversa, de acuerdo a los lineamientos descritos en la Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP 34). Los valores de la respuesta obtenida se interpolaron en una curva de calibración con concentraciones de 0.8, 1.6, 2.4, 3.2, 4.0 y 4.8 μ g/ml de glimepirida, preparada el mismo día de la prueba.



Fig. 3 Disolutor de 6 vasos



Figura 4. Automuestreador

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

A continuación se presentan los análisis gráficos de cada formulación (12 tabletas) y comparándose con el perfil del medicamento de referencia.

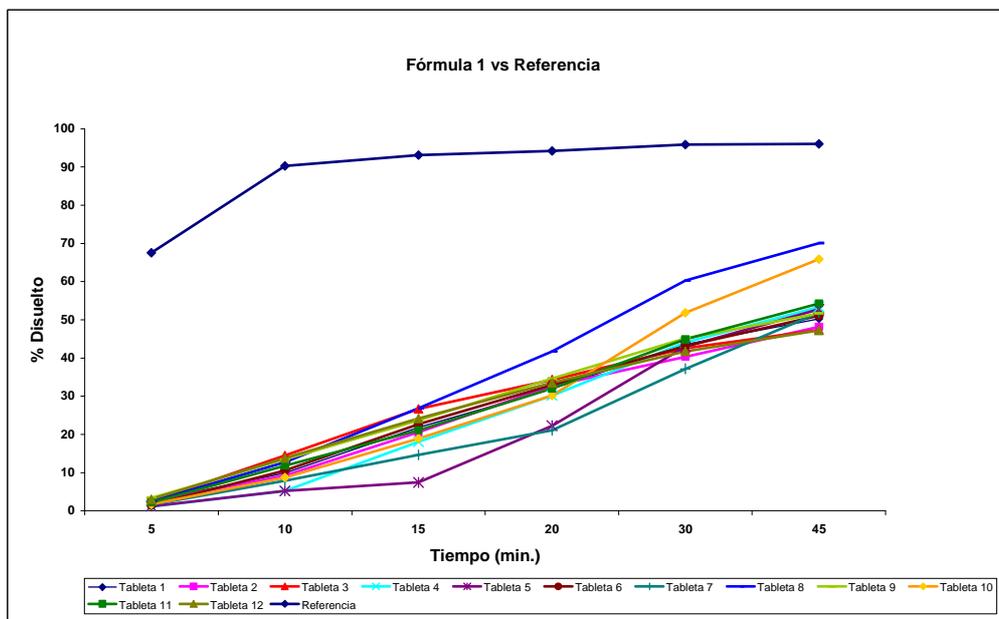


Figura 5. Perfil de disolución de la Fórmula 1(0.4745, 0.4745, 0, 0.0510) vs Referencia.

En la Figura 5 se muestra el perfil de disolución de la fórmula 1. En ella se pueden apreciar las diferencias en el comportamiento de disolución en relación a la referencia, la cual muestra un perfil característico, con un porcentaje de activo del 67.5 % a los 5 minutos alcanzando su máximo a los 10 minutos correspondiente a una completa y más rápida velocidad de disolución; mientras que la fórmula 1 se disuelve sólo 2.1 % a los 5 minutos y un 10.2 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 53.6 % al finalizar ésta. La variación entre la disolución de una tableta y otra, puede atribuirse a las propiedades reológicas de los excipientes, modificadas por condiciones de proceso (tiempos de mezclado). En esta formulación el diluyente 1 y 2 están en la misma proporción, no contiene el desintegrante y el diluyente del principio activo esta presente. Su perfil de disolución es lento, por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 10 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

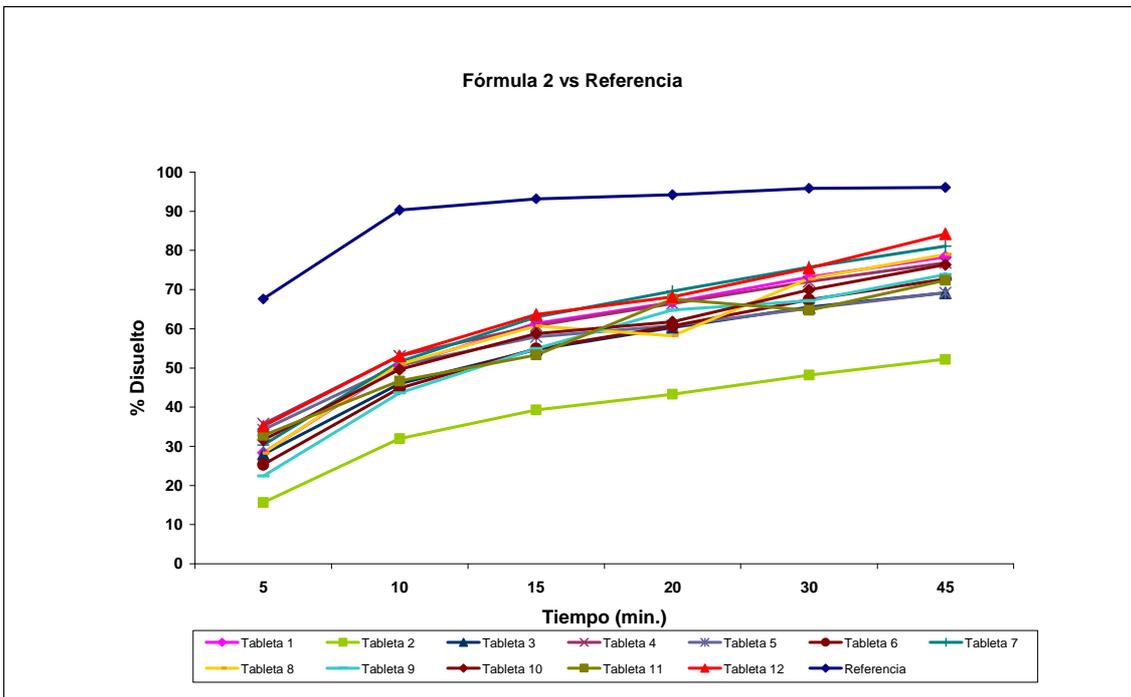


Figura 6. Perfil de disolución de la Fórmula 2 (0.4760, 0.4760, 0.0481, 0) vs Referencia.

En la Figura 6 se puede observar una curva de disolución semejante, con la diferencia de que la fórmula 2 se disuelve sólo un 47.7 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 73.7 % al finalizar ésta, contra un 90 % y 96 % del medicamento de referencia. En esta formulación el diluyente 1 y 2 están en la misma proporción, no contiene el diluyente del principio activo y el desintegrante se encuentra presente. Su perfil de disolución es lento, por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 23 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

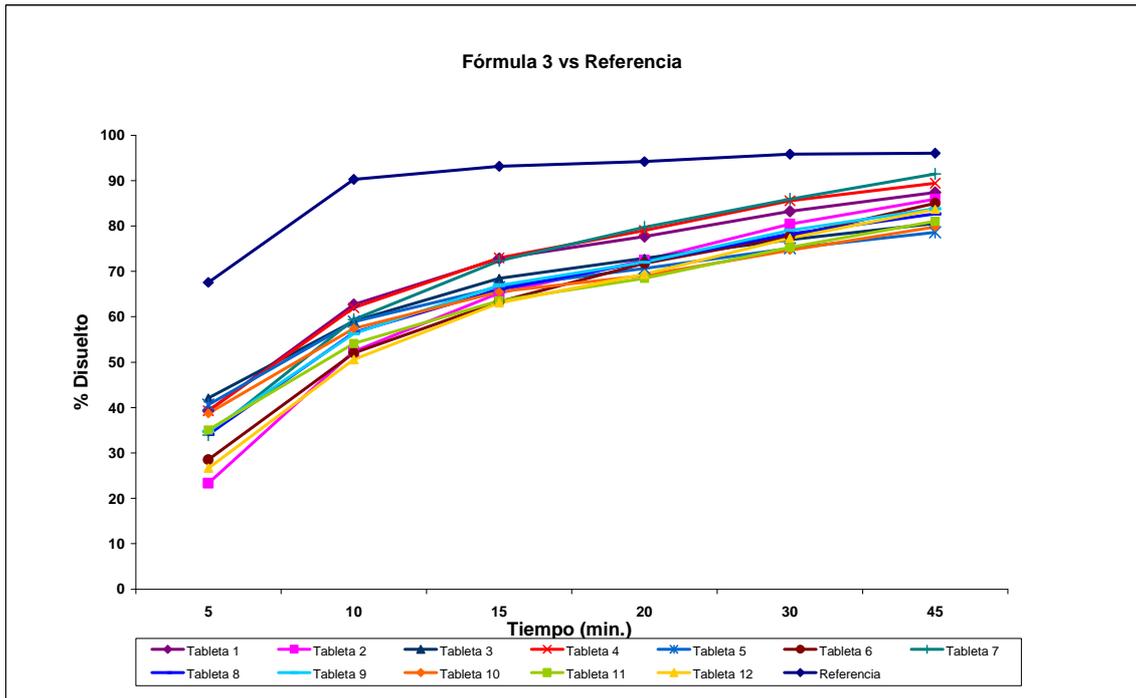


Figura 7. Perfil de disolución de la Fórmula 3 (0.5279, 0.3519, 0.0241, 0.0962) vs Referencia.

Mientras que la fórmula 3 (Figura 7) se disuelve sólo un 56.7 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 84 % al finalizar ésta; la tendencia observada es de mayor disolución a los 45 minutos. En esta formulación el diluyente 1 está en mayor proporción que el diluyente 2, el diluyente del principio activo está en mayor proporción que el desintegrante. Su perfil de disolución es rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 30 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

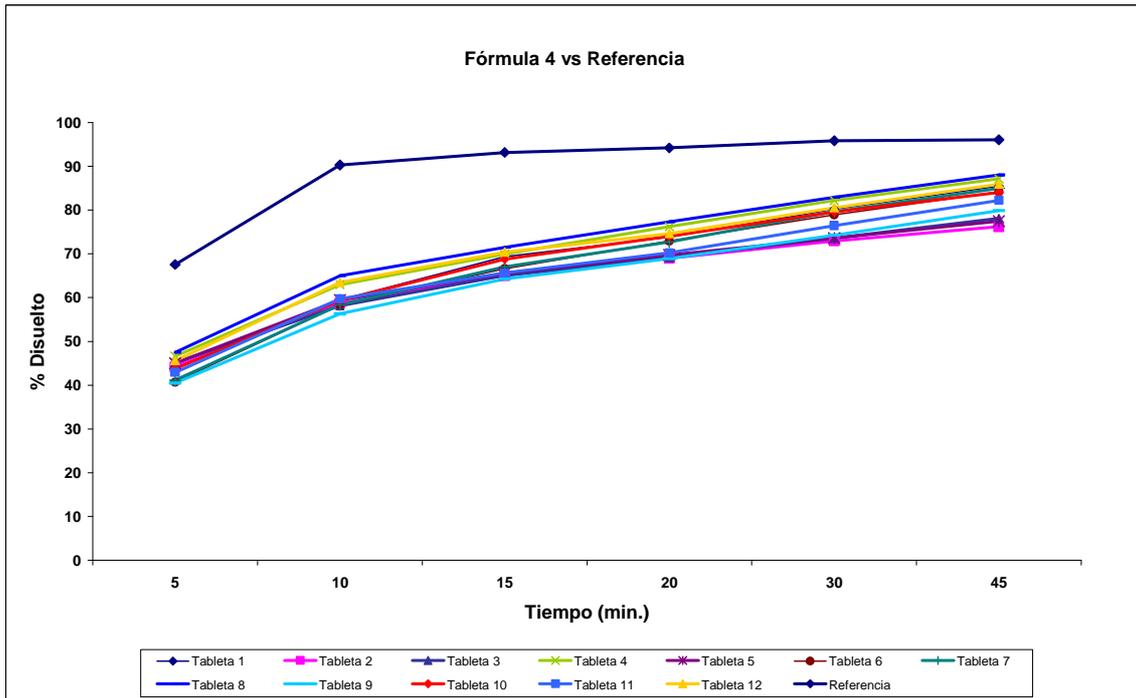


Figura 8. Perfil de disolución de la Fórmula 4 (0.4351, 0.4687, 0.0481, 0.0481) vs Referencia.

La fórmula 4 (Figura 8) se disuelve sólo un 59.9 % a los 10 minutos contra un 90% de la referencia, después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 82.7 % al finalizar ésta, contra un 96 % del medicamento de referencia. En esta formulación el diluyente 2 se encuentra en un 3.24 % más que el diluyente 1, el resto de los componentes están en la misma proporción. Su perfil de disolución es rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 32 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

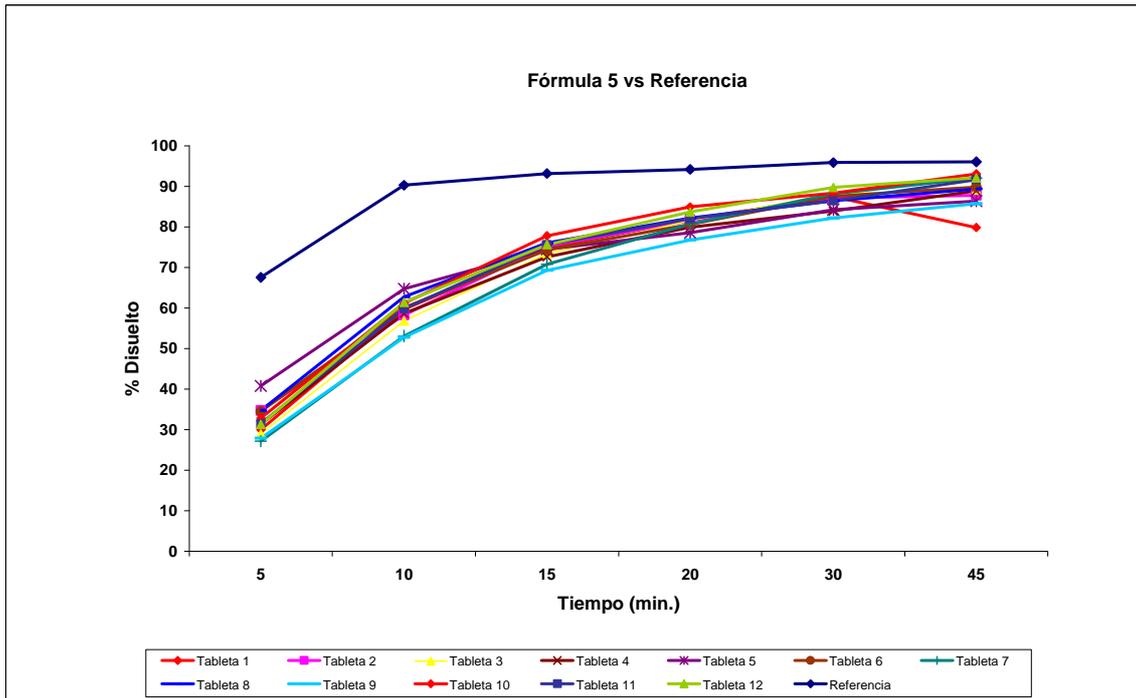


Figura 9. Perfil de disolución de la Fórmula 5 (0.8557, 0, 0.0481, 0.0962) vs Referencia

La fórmula 5 (Figura 9) se disuelve sólo un 59 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 88.8 % al finalizar ésta, la tendencia observada es de mayor disolución, casi igualando el % de la referencia a los 45 minutos. En esta formulación el diluyente 1 se encuentra en mayor proporción respecto al resto de los componentes en la fórmula, no contiene el diluyente 2 y el diluyente del principio activo esta en mayor proporción que el desintegrante. Su perfil de disolución es rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 33 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

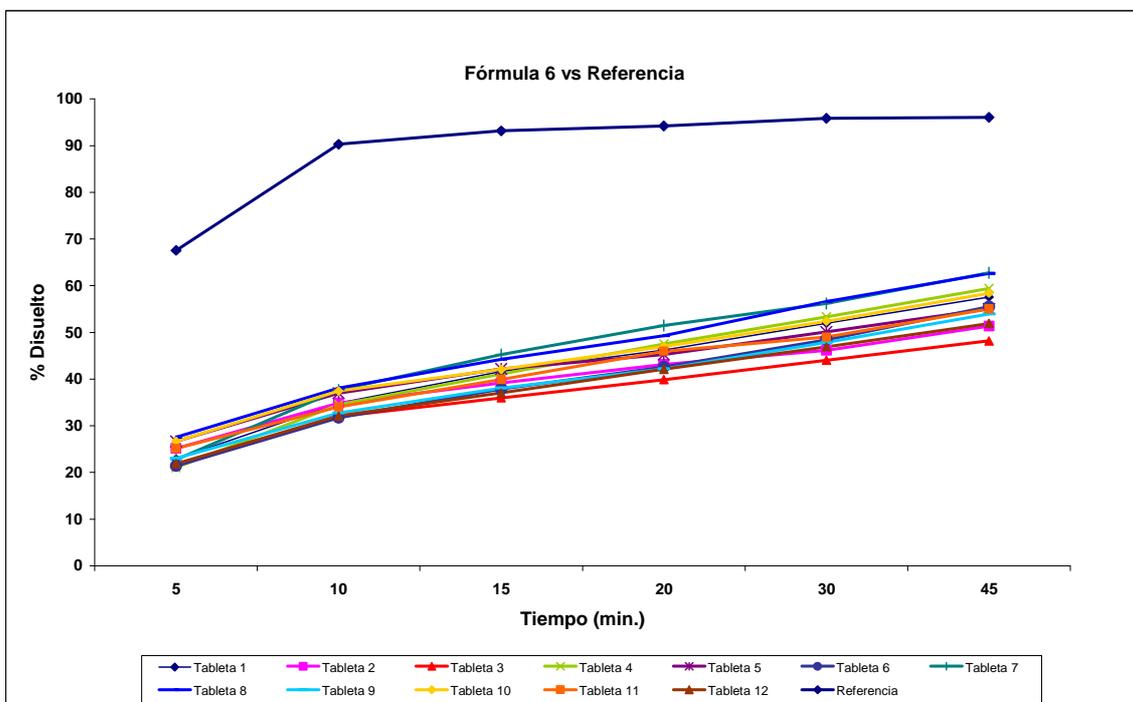


Figura 10. Perfil de disolución de la Fórmula 6 (0, 0.9519, 0.0481, 0) vs Referencia.

En la Figura 10 se muestra el perfil de disolución de la fórmula 6. En ella se puede apreciar que ésta se disuelve muy poco teniendo un 34.7 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 56 % al finalizar ésta. Esta fórmula está compuesta por el diluyente 2 y el desintegrante. Su perfil de disolución es lento, por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 16 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

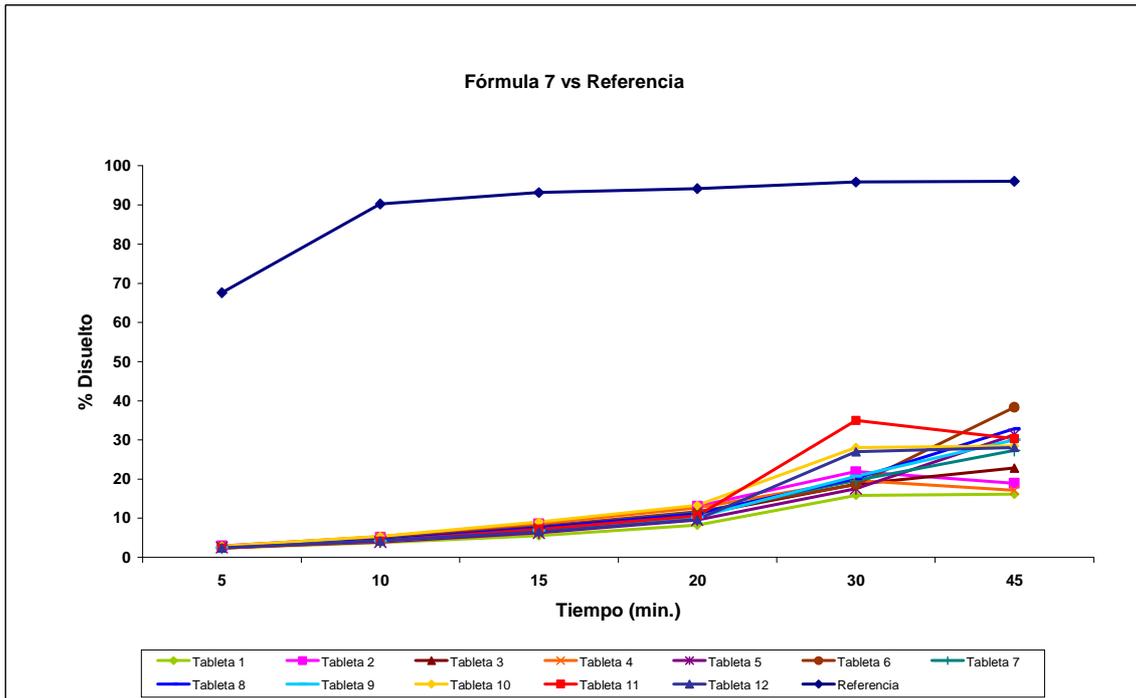


Figura 11. Perfil de disolución de la Fórmula 7 (0.9038, 0, 0, 0.0962) vs Referencia.

En la fórmula 7 (Figura 11) su disolución es casi nulo, se disuelve sólo un 4.5 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 26.8 % al finalizar ésta. Esta fórmula esta compuesta por el diluyente 1 y el diluyente del principio activo. La falta del desintegrante hace que su perfil de disolución sea muy lento, por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 6 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

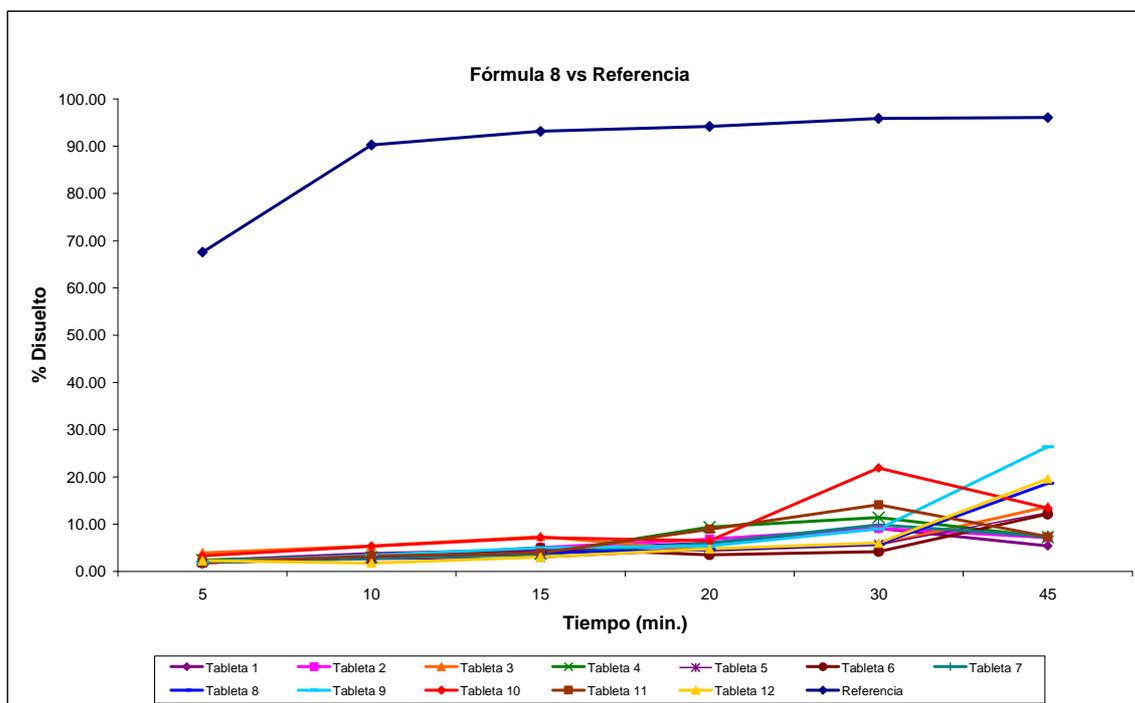


Figura 12. Perfil de disolución de la Fórmula 8 (0.5, 0.5, 0, 0) vs Referencia.

En la fórmula 8 (Figura 12) la disolución es muy poca obteniéndose sólo un 3.4 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 12.6 % al finalizar ésta. Esta fórmula está compuesta por el diluyente 1 y 2 en la misma proporción. La falta del desintegrante hace que su perfil de disolución sea muy lento, por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 4 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

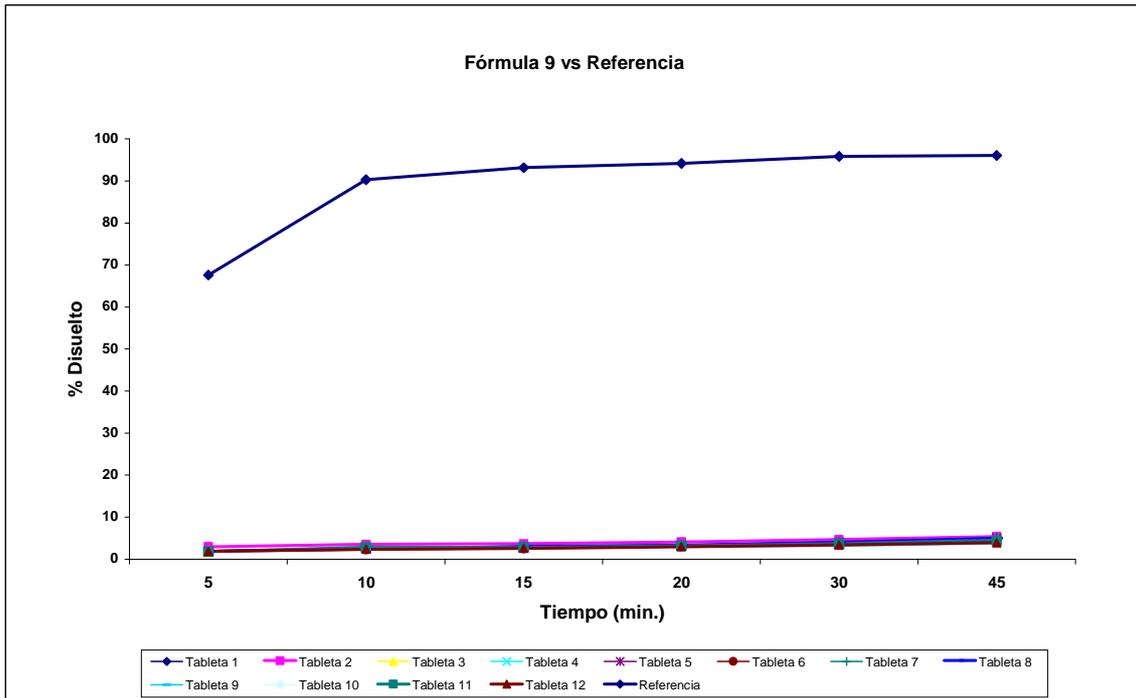


Figura 13. Perfil de disolución de la Fórmula 9 (0, 1, 0, 0) vs Referencia.

En la Figura 13 se muestra el perfil de disolución de la fórmula 9. En ella se puede apreciar que ésta casi no se disuelve obteniéndose sólo un 2.6 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 4.5 % al finalizar ésta. Esta fórmula está compuesta sólo por el diluyente 2. Se observa que la presencia de un sólo excipiente no permite que haya una buena disolución, es casi nula; por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 3 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

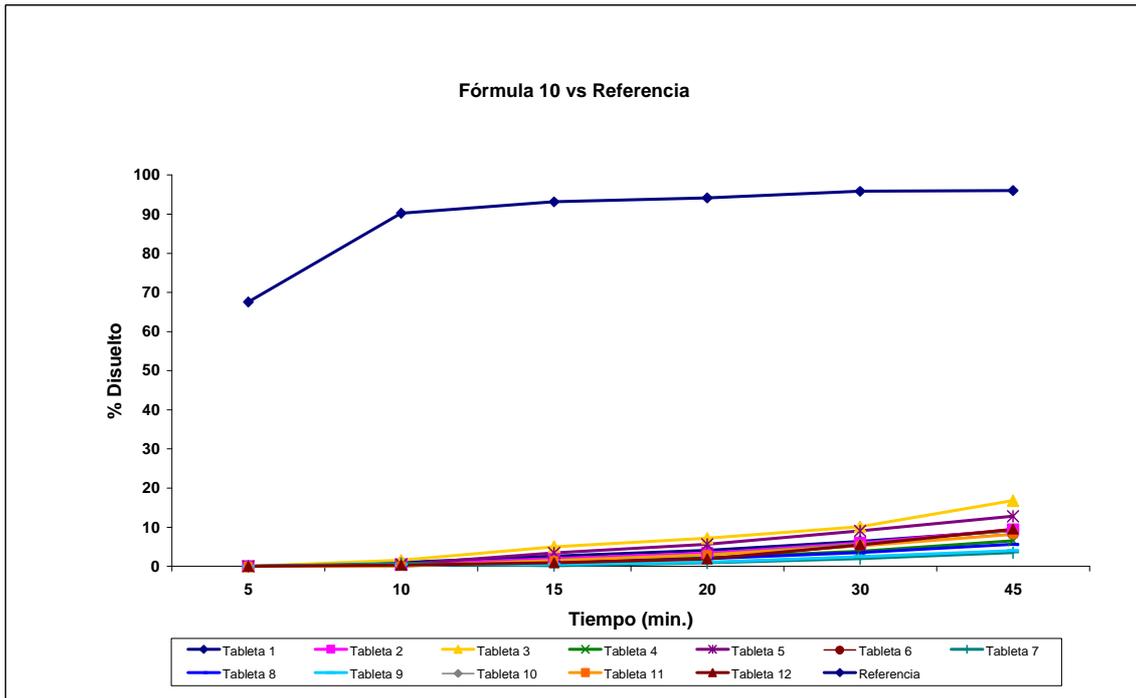


Figura 14. Perfil de disolución de la Fórmula 10 (0, 0.9038, 0, 0.0962) vs Referencia.

Mientras que la fórmula 10 (Figura 14) su disolución es casi nula obteniéndose un 0.5 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 8.6 % al finalizar ésta. Esta fórmula está compuesta sólo por el diluyente 2 y el diluyente del principio activo. La combinación de estos excipientes no permite que haya una buena disolución; por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 3 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

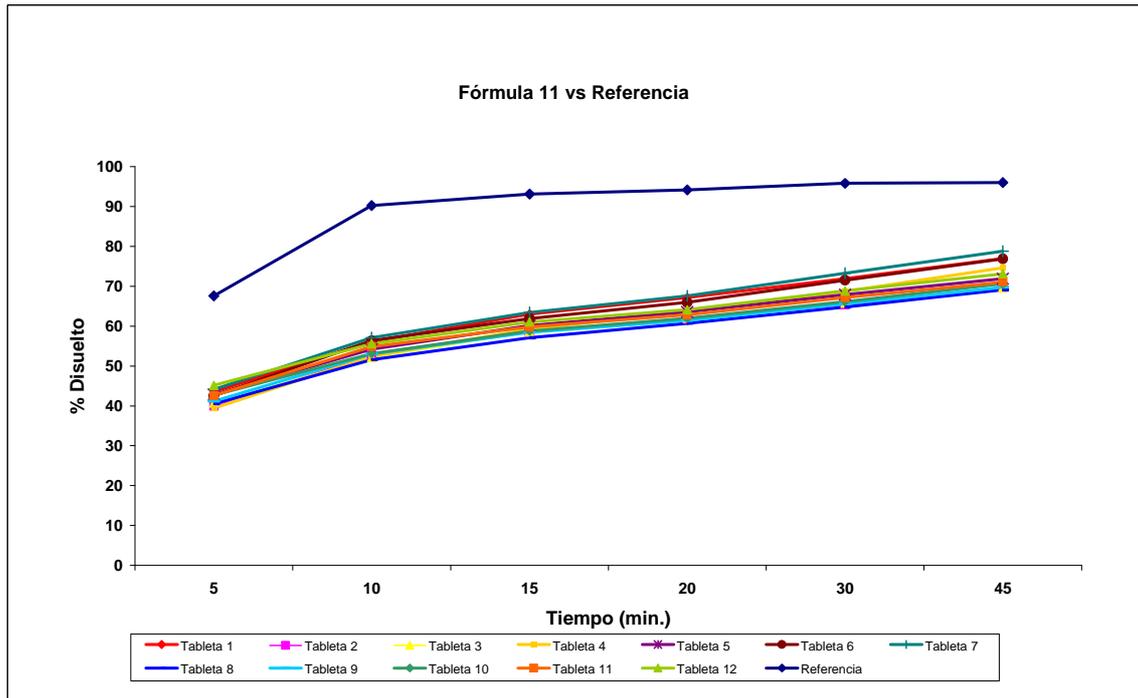


Figura 15. Perfil de disolución de la Fórmula 11 (0, 0.8557, 0.0481, 0.0962) vs Referencia.

La fórmula 11 (Figura 15) se disuelve un 54 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba contra un 90 % de la referencia, alcanzando un promedio de 72.7 % al finalizar ésta contra un 96 %. En esta formulación el diluyente 2 está en mayor proporción respecto al resto de los componentes en la fórmula, no contiene el diluyente 1 y el diluyente del principio activo está en mayor proporción que el desintegrante. Su perfil de disolución es rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 26 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

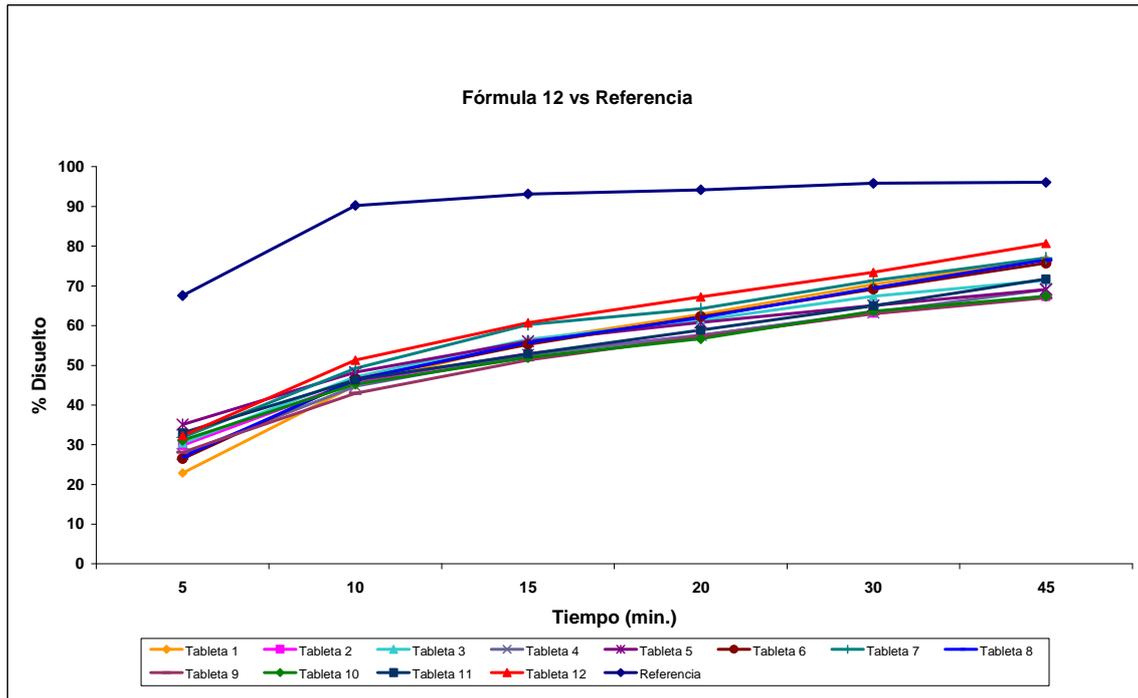


Figura 16. Perfil de disolución de la Fórmula 12 (0.4880, 0.4880, 0.0241, 0) vs Referencia.

Mientras que la fórmula 12 (Figura 16) se disuelve 46.6 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 72.5 % al finalizar ésta contra un 90% y 96 % respectivamente. En esta formulación el diluyente 1 y 2 están en la misma proporción, no contiene el diluyente del principio activo; el desintegrante está presente. La falta del diluyente del principio activo hace que su perfil de disolución sea un poco lento, al calcular f_2 se obtuvo un valor de 23 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

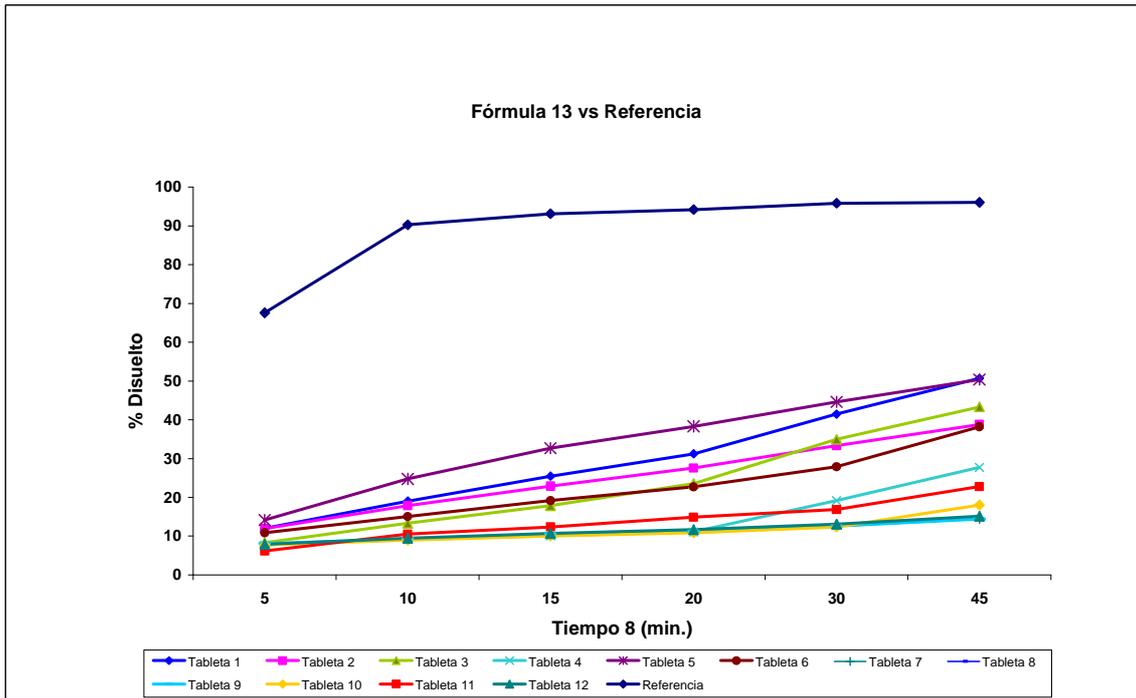


Figura 17. Perfil de disolución de la Fórmula 13 (0, 09519, 0, 0.0481) vs Referencia.

La fórmula 13 (Figura 17) se disuelve un 12.9 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 29 % al finalizar ésta. La variación entre la disolución de una tableta y otra, puede atribuirse a las propiedades reológicas de los excipientes, modificadas por condiciones de proceso (tiempos de mezclado); sin embargo su perfil de disolución es bajo. Esta fórmula está compuesta por el diluyente 2 y el diluyente del principio activo. Al calcular f_2 se obtuvo un valor de 7 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

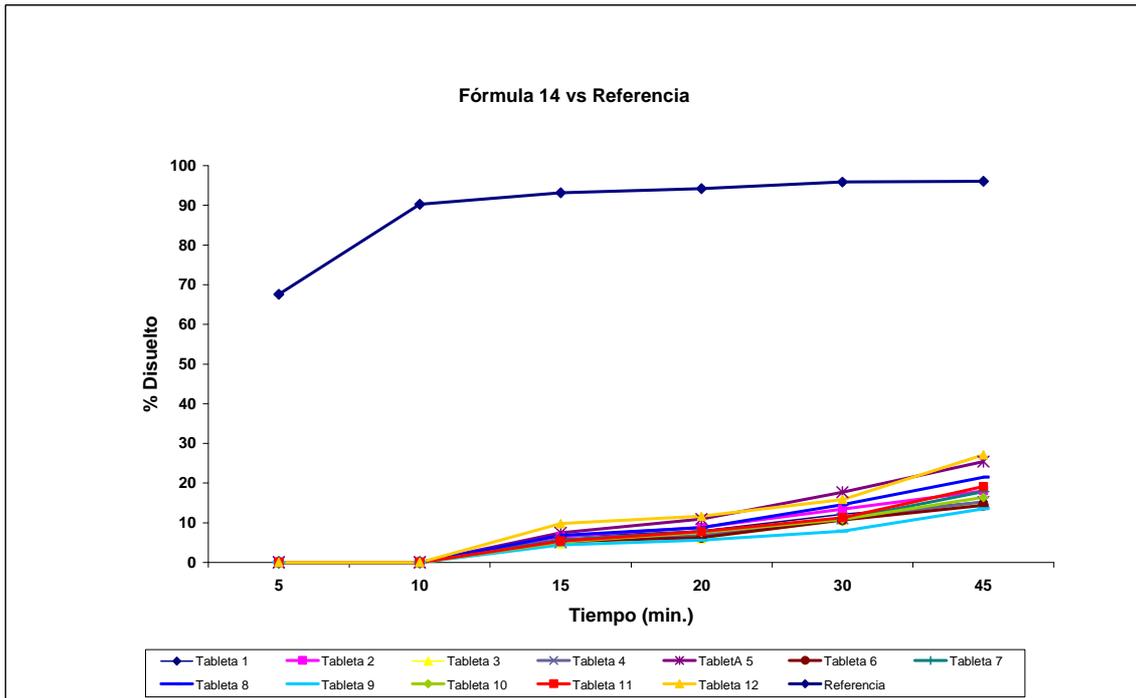


Figura 18. Perfil de disolución de la Fórmula 14 (0.9519, 0, 0, 0.0481) vs Referencia.

En la Figura 18 se muestra el perfil de disolución de la fórmula 14. En ella se pueden apreciar que la fórmula 14 no se ha disuelto a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 18.2 % al finalizar ésta. Esta fórmula está compuesta por el diluyente 1 y el diluyente del principio activo. La combinación de estos excipientes hace que el perfil de disolución sea casi nulo, por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 4 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

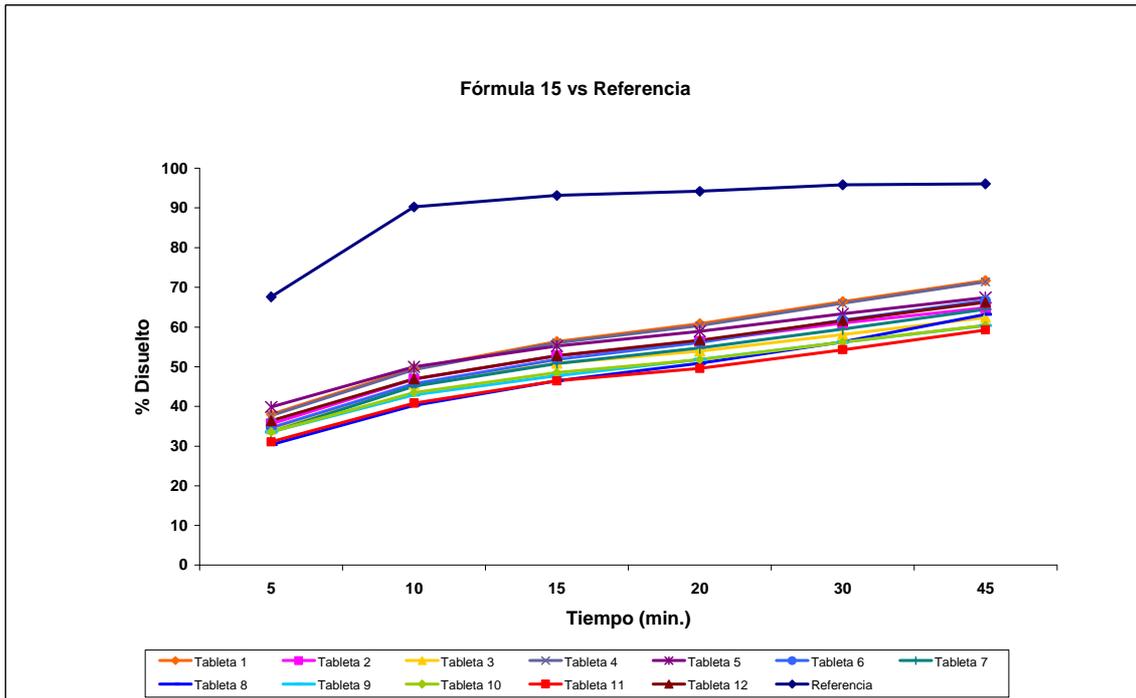


Figura 19. Perfil de disolución de la Fórmula 15 (0, 0.9105, 0.0289, 0.0606) vs Referencia.

Mientras que la fórmula 15 (Figura 19) se disuelve un 45.5% a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba contra un 90 % de la referencia, alcanzando un promedio de 64.9 % al finalizar ésta contra un 96 % respectivamente. En esta formulación el diluyente 2 se encuentra en mayor proporción respecto al resto de los componentes en la fórmula, no contiene el diluyente 1 y el diluyente del principio activo esta en mayor proporción que el desintegrante. Su perfil de disolución es rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 21 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

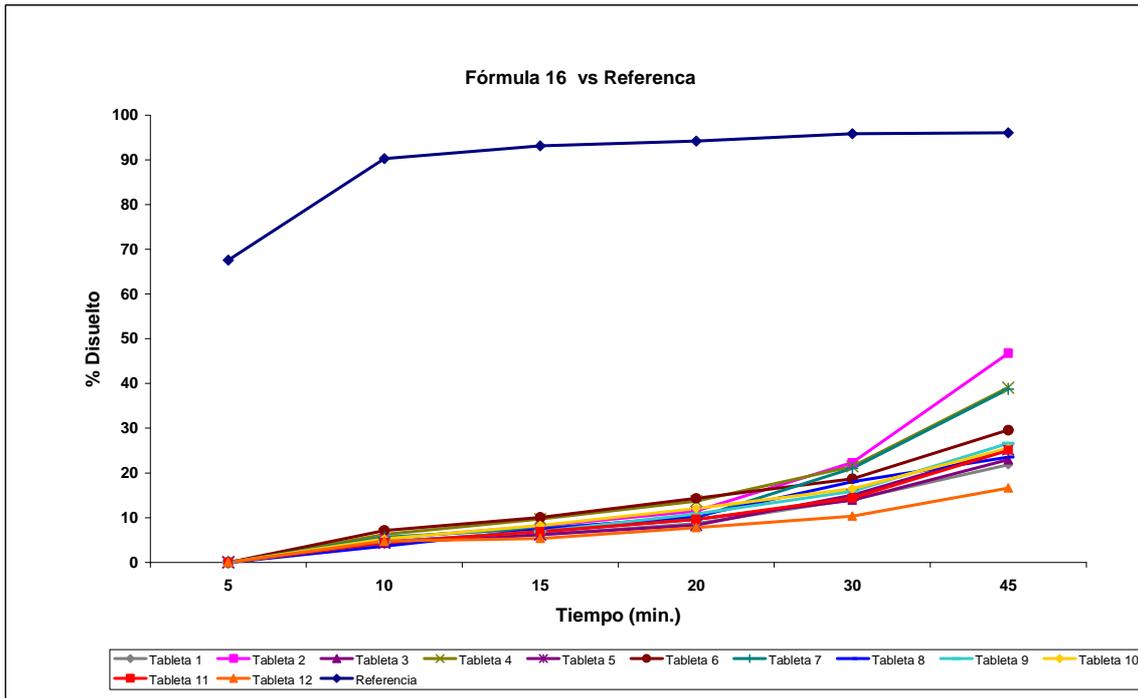


Figura 20. Perfil de disolución de la Fórmula 16 (1, 0, 0, 0) vs Referencia.

La fórmula 16 (Figura 20) se disuelve sólo un 5% a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 28.4 % al finalizar ésta. Esta fórmula está compuesta sólo por el diluyente 1. Se observa que la presencia de un solo excipiente no permite que haya una buena disolución; es muy lenta por lo que al calcular f_2 se obtuvo un valor de 5 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

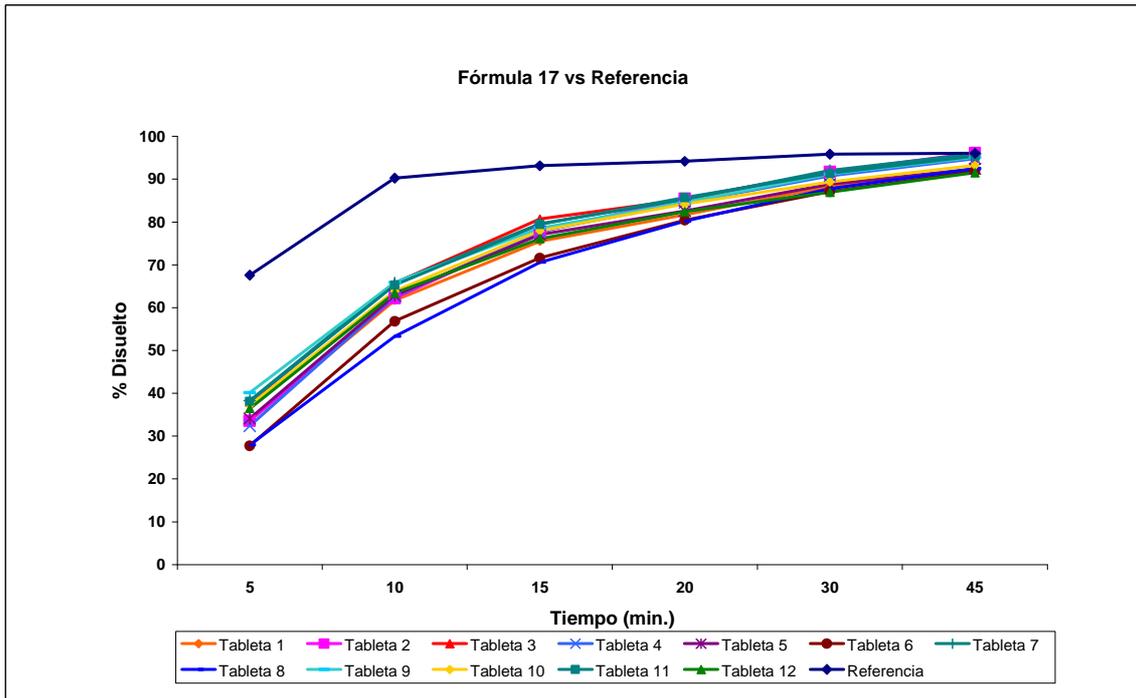


Figura 21. Perfil de disolución de la Fórmula 17 (0.9038, 0, 0.0481, 0.0481) vs Referencia.

Mientras que la fórmula 17 (Figura 21) se disuelve un 62.4% a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 93.8 % al finalizar ésta; la tendencia observada es de mayor disolución, casi igualando el 96.5 % de la referencia a los 45 minutos. En esta formulación el diluyente 1 se encuentra en mayor proporción respecto al resto de los componentes, no contiene el diluyente 2 y el desintegrante está en la misma proporción que el diluyente del principio activo. La combinación de estos excipientes hace que el perfil de disolución sea rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 36 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

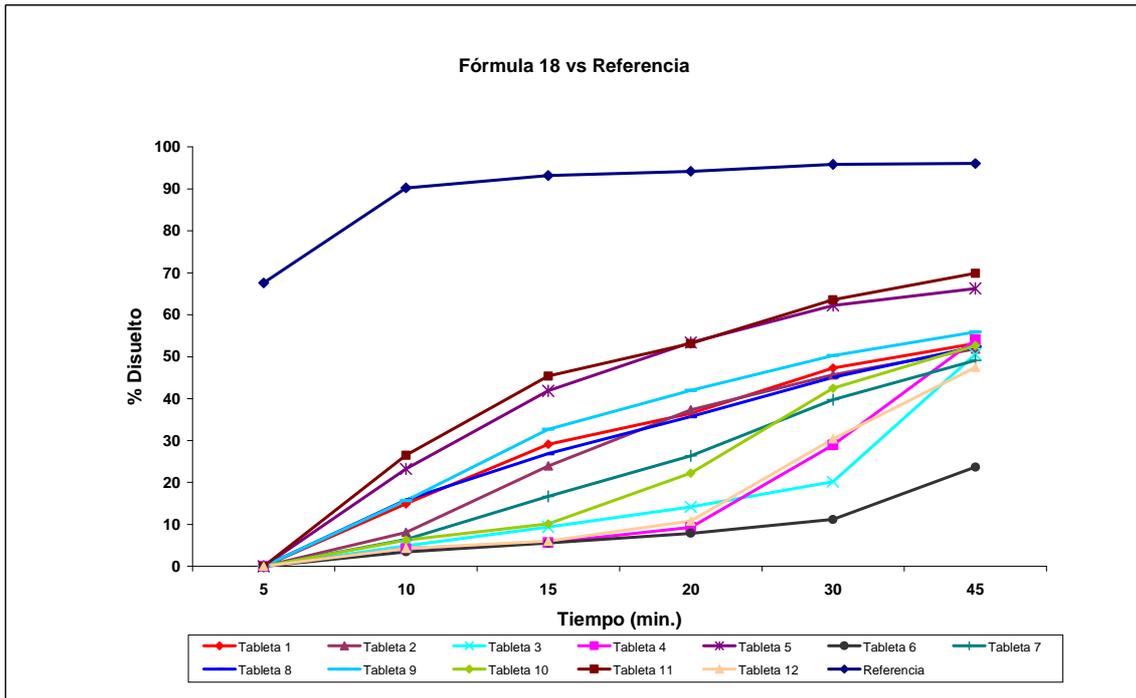


Figura 22. Perfil de disolución de la Fórmula 18 (0.4519, 0.4519, 0, 0.0962) vs Referencia.

La fórmula 18 (Figura 22) se disuelve sólo un 11 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba contra un 90 % de la referencia, alcanzando un promedio de 52 % al finalizar ésta contra un 96 % respectivamente. La tendencia observada es la variación entre las tabletas sin embargo su perfil de disolución es bajo. En esta formulación los diluentes 1 y 2 se encuentran en la misma proporción, no contiene el desintegrante y el diluyente del principio activo esta presente. En esta formulación, existe mucha variación entre la disolución de una tableta y otra, esto puede atribuirse a las propiedades reológicas de los excipientes, modificadas por condiciones de proceso (tiempos de mezclado). De cualquier forma, al calcular f_2 se obtuvo un valor de 9 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

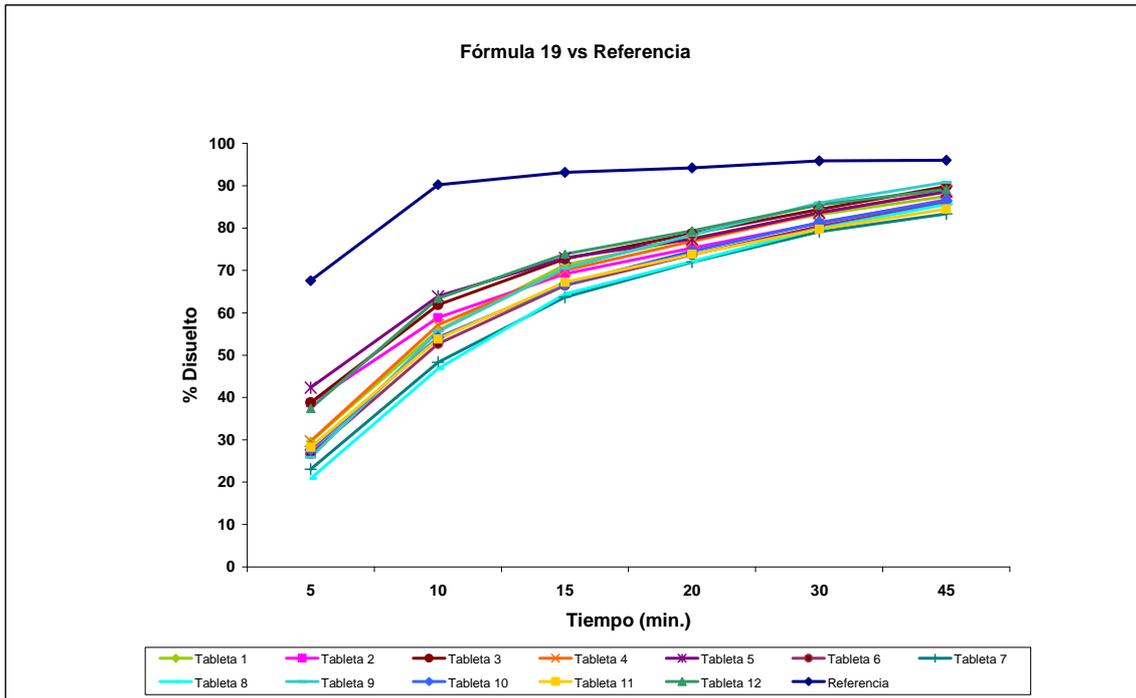


Figura 23. Perfil de disolución de la Fórmula 19 (0,9519, 0, 0,0481, 0) vs Referencia.

Mientras que la fórmula 19 (Figura 23) se disuelve un 56 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 87 % al finalizar ésta; la tendencia observada es de mayor disolución a los 45 minutos. Esta fórmula está compuesta por el diluyente 1 y el desintegrante. Su perfil de disolución es rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 30 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

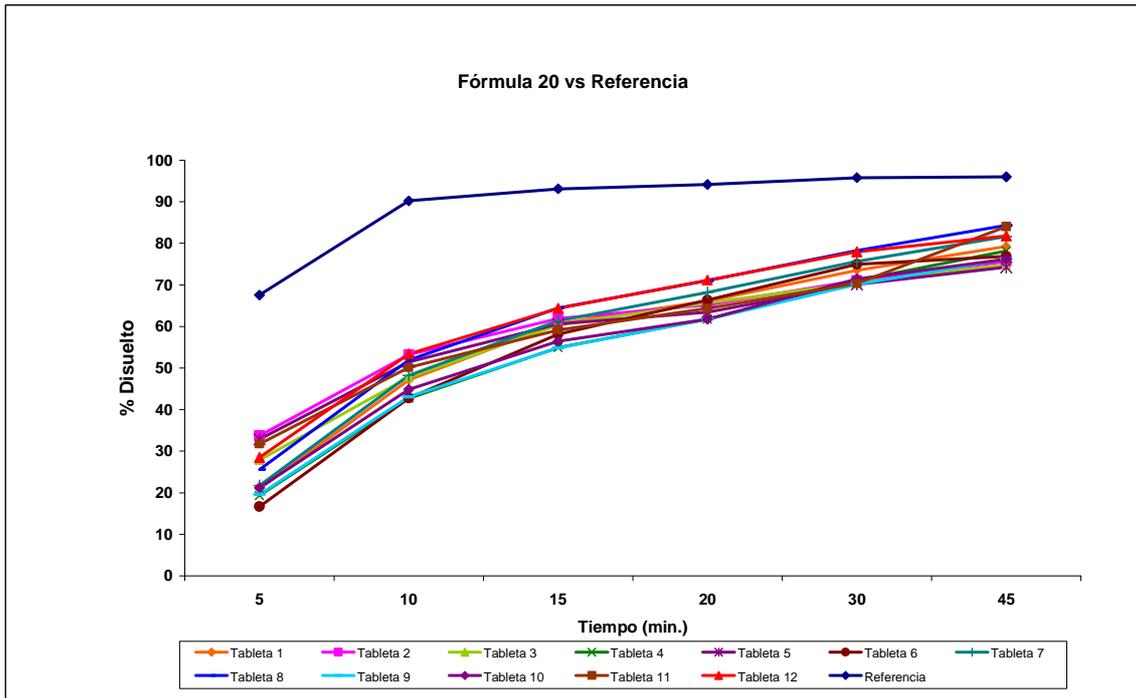


Figura 24. Perfil de disolución de la Fórmula 20 (0.4279, 0.4279, 0.0481, 0.0962) vs Referencia.

La fórmula 20 (Figura 24) se disuelve sólo un 48 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba contra un 90 % de la referencia, alcanzando un promedio de 78.6 % al finalizar ésta contra un 96 % respectivamente. En esta formulación el diluyente 1 y 2 están en la misma proporción y el diluyente del principio activo esta en mayor proporción que el desintegrante. Su perfil de disolución es rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 24 % (Tabla 4), lo cual nos indica que éste no es similar a la referencia.

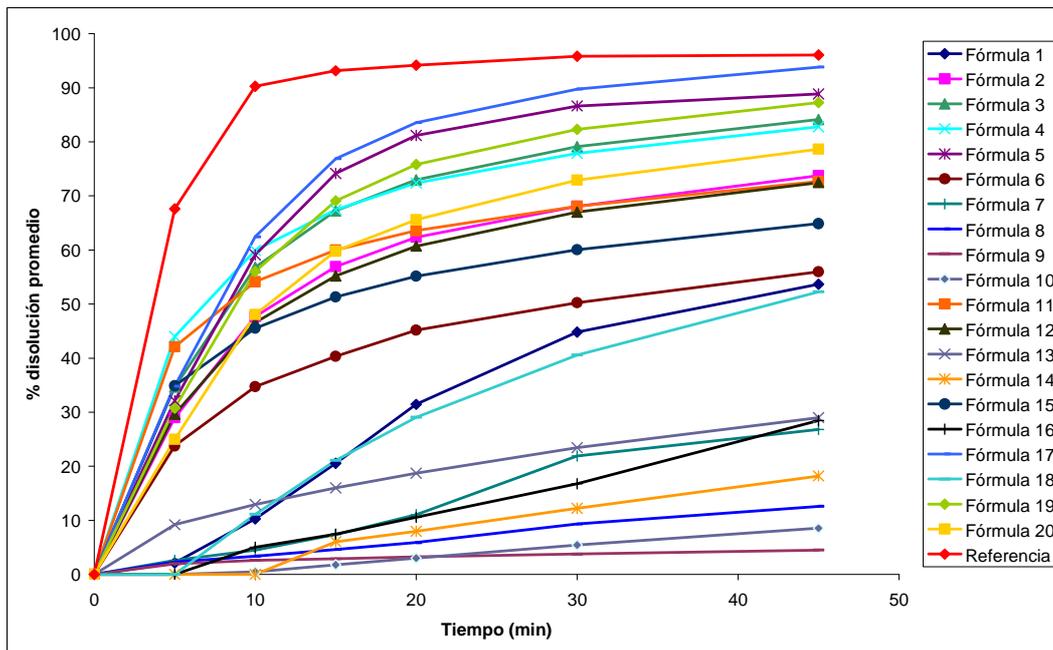


Figura 25. Perfil de disolución promedio de las formulaciones.

Haciendo un análisis general de las formulaciones se pueden observar dos grupos (Figura 25).

1. Las formulaciones con perfiles de disolución (%) lentos: 1, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16 y 18.
2. Las formulaciones con perfiles de disolución (%) rápidos: 2, 3, 4, 5, 11, 12, 15, 17, 19 y 20.

Las formulaciones más rápidas son 5 y 17, las cuales contienen el diluyente 1 en un porcentaje mayor al 85%, el desintegrante y el diluyente del principio activo en proporciones iguales o casi iguales: para la fórmula 5 (0.8557, 0, 0.0481, 0.0962) y para la fórmula 17 es (0.9038, 0,0.0481, 0.0481); las formulaciones 3 (0.5279, 0.3519, 0.0241, 0.0962) y 4 (0.4351, 0.4687, 0.0481, 0.0962) tienen la característica de que ambos diluyentes están presentes; para la formulación 19 (0.9519, 0, 0.0481, 0) sólo el diluyente 1 se encuentra en un porcentaje mayor al 85 %.

Por otra parte, a los 5 minutos las formulaciones más rápidas (aprox al 40% de disolución) que es la formulación con % iguales de diluentes 1 y 2: formulación 4 (0.4351, 0.4687, 0.0481, 0.0481) y la formulación con % alto del diluyente 2: formulación 11 (0, 0.8557, 0.481, 0.0962), sin embargo éstas no mantienen el ritmo de disolución, después de este tiempo.

Se procedió a analizar la disolución promedio a los 10 minutos porque a partir de este tiempo es claro cuáles son las formulaciones que serán las más cercanas a la de referencia.

Se ajustó un modelo estadístico que incluía los efectos principales y todas las interacciones posibles hasta la de cuatro factores. Por medio de técnicas de selección de variables se obtuvo como modelo adecuado el siguiente:

Summary of Fit	
RSquare	0.883575
RSquare Adj	0.683988
Root Mean Square Error	13.81317
Mean of Response	31.06517
Observations (or Sum Wgts)	20

Parameter Estimates				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
diluyente 1	13.435559	12.63171	1.06	0.3228
diluyente 2	8.4873365	12.71803	0.67	0.5259
Desintegrante	-43645.76	15106.75	-2.89	0.0233
diluyente activo	-5727.454	2702.591	-2.12	0.0718
diluyente 1*diluyente 2	162.20839	52.0401	3.12	0.0169
diluyente 1*desintegrante	46701.732	15868.59	2.94	0.0216
diluyente 1*diluyente activo	6758.4344	2989.037	2.26	0.0582
diluyente 2*desintegrante	45622.817	15854.89	2.88	0.0237
diluyente 2*diluyente activo	6215.3963	2987.839	2.08	0.0761
desintegrante*diluyente activo	43522.565	16987.6	2.56	0.0374
diluyente 1*diluyente 2*desintegrante	-5183.318	1358.546	-3.82	0.0066
diluyente 1*diluyente 2*diluyente activo	-1918.628	728.0097	-2.64	0.0336
diluyente 2*desintegrante*diluyente activo	26372.489	9127.421	2.89	0.0233

La mejor condición estimada bajo este modelo resulta ser la que aparece en la base de la Figura 26, en la que se estima una disolución de 83 ± 26 % a los 10 min. Esta condición se confirmó de manera experimental.

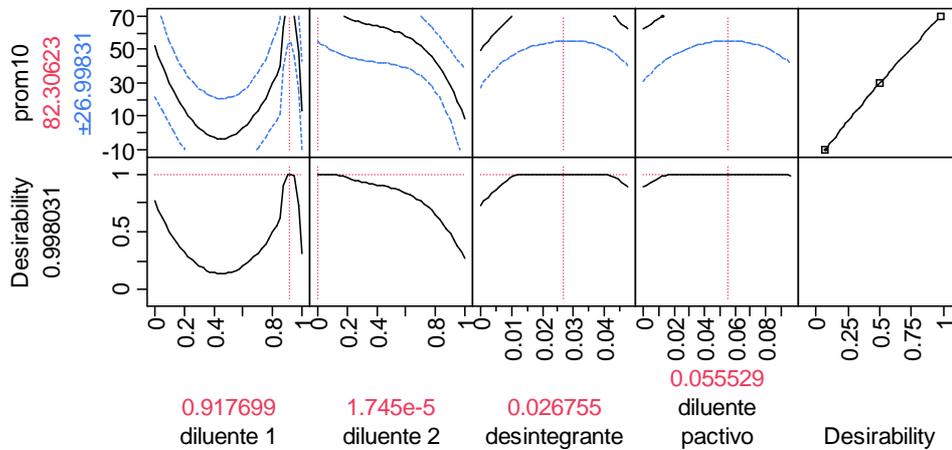


Figura 26. Efectos del modelo estadístico.

Desde el punto de vista de interpretación, las interacciones triples existentes hacen complicada ésta. Para visualizar el efecto de los componentes en la formulación (Figura 27) que al compararse con los efectos mostrados en la Figura 26; se puede observar cómo el efecto de un factor sobre la disolución depende de dónde se ubiquen los otros dos incluidos en las interacciones triples significativas.

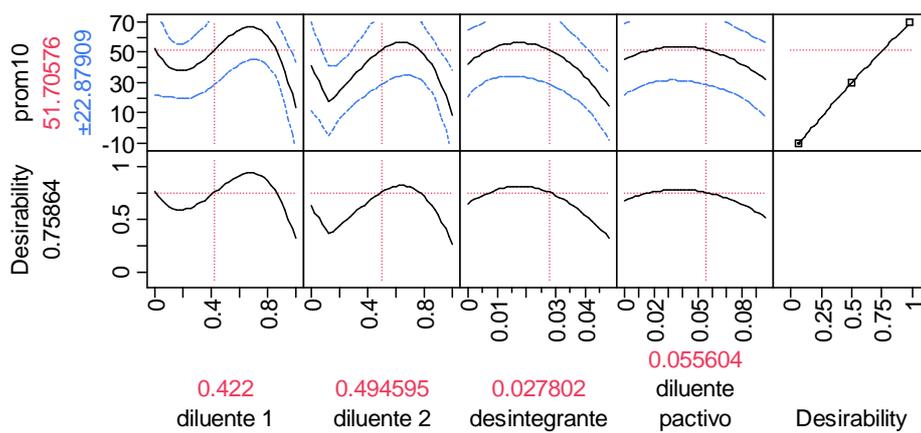


Figura 27. Efectos de los componentes en las formulaciones.

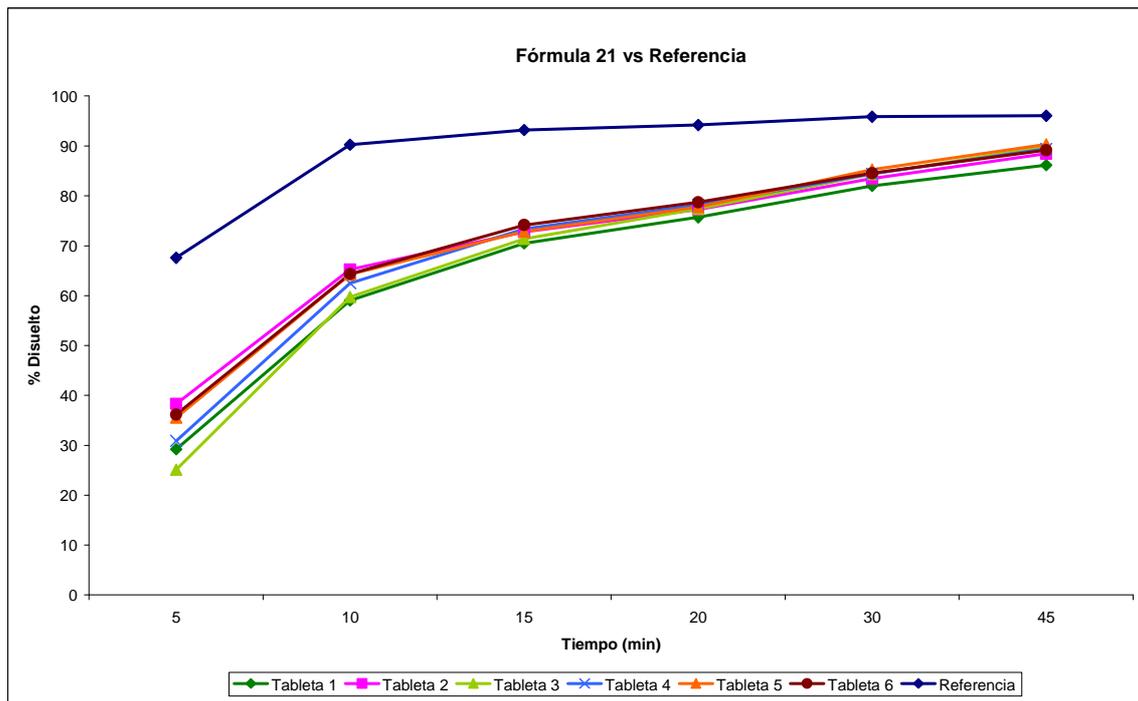


Figura 28. Perfil de disolución de la Fórmula 21 (que desde el punto de vista del modelo estadístico es la mejor) experimental vs Referencia.

De acuerdo a la mejor fórmula obtenida por el modelo estadístico (Figura 26), la Figura 28 muestra el perfil de disolución correspondiente, la cual se disuelve un 62.5 % a los 10 minutos después de haber iniciado la prueba, alcanzando un promedio de 88.9 % al finalizar ésta; la tendencia observada es de mayor disolución. En esta formulación el diluyente 1 se encuentra en mayor proporción respecto al resto de los componentes, no contiene el diluyente 2 debido a que es casi despreciable en la fórmula y el diluyente del principio activo se encuentra al doble de la proporción del desintegrante. La combinación de estos excipientes hace que el perfil de disolución sea rápido, sin embargo al calcular f_2 se obtuvo un valor de 33 % (Tabla 4), el cual de acuerdo al rango de aceptación de similitud de curvas; éste no es similar a la referencia.

De los valores obtenidos del coeficiente f_2 (Tabla 4) tomándolo como variable respuesta se realizó un análisis estadístico que se muestra a continuación.

Analysis of Variance				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	7	8416.9569	1202.42	111.6191
Error	13	140.0431	10.77	Prob > F
C. Total	20	8557		<.0001

Tested against reduced model: $Y=0$

Parameter Estimates				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
diluyente 1	4.9882309	2.195661	2.27	0.0407
diluyente 2	3.9251682	2.195699	1.79	0.0972
Desintegrante	-14210.51	3483.124	-4.08	0.0013
diluyente pactivo	29.859469	25.55013	1.17	0.2635
diluyente 1*desintegrante	15500.728	3660.498	4.23	0.001
diluyente 2*desintegrante	15228.341	3653.402	4.17	0.0011
desintegrante*diluyente pactivo	15913.617	3740.471	4.25	0.0009

Tabla 4. Intervalos de confianza al 95% para f_2 en cada una de las formulaciones, utilizando el modelo estadístico estimado.

Fórmula	Diluyente 1	Diluyente 2	Desintegrante	Diluyente P. activo	f_2 observado	Lower 95% Mean f_2	Upper 95% Mean f_2
1	0.4745	0.4745	0	0.0510	10	3.3853	8.1213
2	0.4760	0.4760	0.0481	0	23	20.4355	27.9712
3	0.5279	0.3519	0.0241	0.0962	30	23.0005	32.2012
4	0.4351	0.4687	0.0481	0.0481	32	23.9081	29.0061
5	0.8557	0	0.0481	0.0962	33	30.6891	39.8074
6	0	0.9519	0.0481	0	16	12.2354	22.6877
7	0.9038	0	0	0.0962	6	2.8449	11.9168
8	0.5	0.5	0	0	4	0.7891	8.1243
9	0	1	0	0	3	-0.8184	8.6687
10	0	0.9038	0	0.0962	3	1.8676	10.9725
11	0	0.8557	0.0481	0.0962	26	18.1451	28.1097
12	0.4880	0.4880	0.0241	0	23	18.5503	27.8835
13	0	0.9519	0	0.0481	7	1.4546	8.8907
14	0.9519	0	0	0.0481	4	2.4772	9.8919
15	0	0.9105	0.0289	0.0606	21	18.9544	27.5919
16	1	0	0	0	5	0.2448	9.7317
17	0.9038	0	0.0481	0.0481	36	29.3716	36.8217
18	0.4519	0.4519	0	0.0962	9	3.2594	10.5415
19	0.9519	0	0.0481	0	30	26.1975	35.6927
20	0.4279	0.4279	0.0481	0.0962	24	25.4283	32.9474
21	0.9177	0	0.0267	0.0555	33	-	-

Se puede apreciar nuevamente la presencia de interacciones muy importantes pero ahora sobre f_2 . Cuando uno de los diluyentes (1, 2 o del principio activo) crecen junto con el desintegrante, f_2 se verá incrementado (Figura 29 y 30).

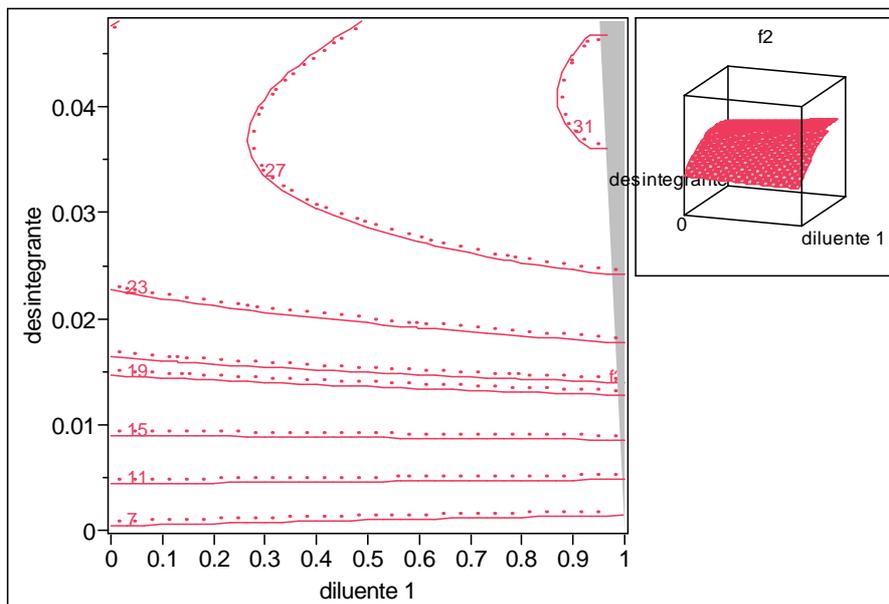


Figura 29. Interacción del diluyente 1 con el desintegrante.

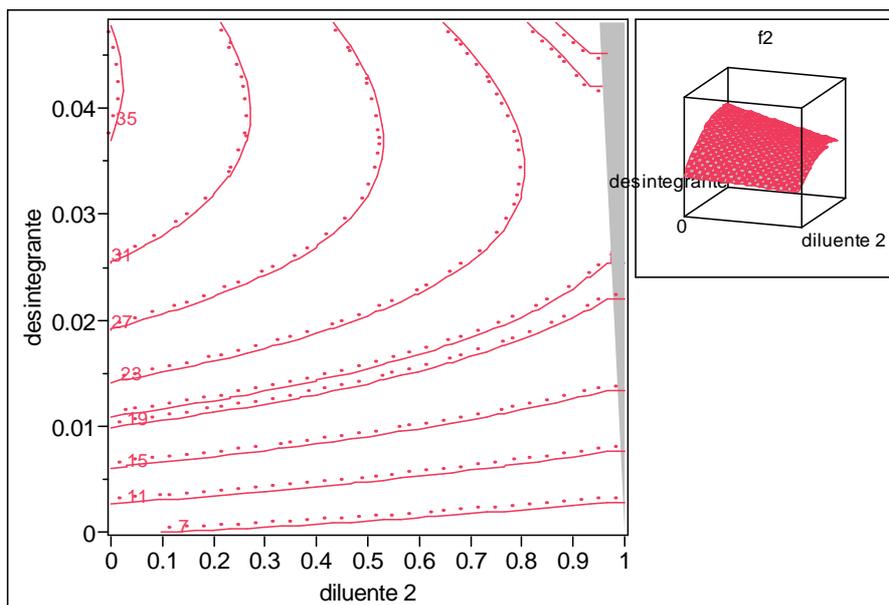


Figura 30. Interacción del diluyente 2 con el desintegrante

En la Tabla 4, se observa que las formulaciones 21, 19, 17, 5, 4 y 3 tienen un factor de similitud igual o mayor al 30%; las fórmulas 21, 17 y 5 no contienen al diluyente 2, razón por la cual los valores de f_2 son mayores o iguales al 33%, para la fórmula 19 el valor de f_2 es de 30 % debido a que además de que no contiene el diluyente 2 tampoco contiene el diluyente del principio activo. Mientras que en las fórmulas 3 y 4 el diluyente 2 si está presente obteniendo valores de f_2 entre 30 y 32 %. Sin embargo de acuerdo a la similitud de las curvas de disolución, según el criterio de aceptación para considerar equivalentes dos curvas, éste debe estar entre el 50 y 100%.

Tabla 5. Parámetros farmacotécnicos.

Fórmula	Peso (mg)	Dureza (kp/tab)	Friabilidad (%)	Desintegración (min)
1	75.15	2.89	0.08	3.9
2	75.25	2.82	0.03	1.3
3	76.35	2.74	0.03	2.1
4	75.85	2.71	0.06	1.0
5	74.90	2.80	0.01	2.1
6	75.85	2.78	0.06	0.1
7	75.55	2.83	0.06	12.4
8	75.85	2.80	0.06	4.2
9	75.20	2.80	0	6.1
10	75.30	2.78	0	9.7
11	75.85	2.80	0.06	0.1
12	75.15	2.90	0.20	0.4
13	74.80	2.93	0.18	1.3
14	75.20	2.90	0.23	10.8
15	74.75	2.90	0.29	0.2
16	75.80	2.87	0.33	8.3
17	75.60	3.06	0.29	1.0
18	75.80	2.82	0.04	6.0
19	75.50	2.91	0.14	1.2
20	75.05	2.83	0.08	3.3
21	75.45	2.80	0.23	0.5

La Tabla 5 muestra los resultados de los parámetros farmacotécnicos de cada una de las fórmulas; las asociaciones de estas variables con f_2 son no significativas salvo con minutos de desintegración ($r=-0.67$, $p=0.0008$). En la Figura 31 se muestra el diagrama de dispersión de desintegración en minutos versus f_2 . Se puede apreciar que algunas formulaciones a pesar de tener tiempos de desintegración bajos no muestran un f_2 alto, por ejemplo 2, 6, 11, 12, 15 y 20 (estas mezclas tienen la característica que diluyente 2 está en nivel medio para arriba en la formulación). Las fórmulas que se desintegran rápido y muestran los mayores valores de f_2 son 3, 4, 5, 17, 19 y 21 (con diluyente 1 en nivel medio para arriba).

Las fórmulas sin desintegrantes (1, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 16 y 18) todas aparecen con los f_2 más bajos en el experimento. Desde el punto de vista de disolución no tienen sentido fórmulas sin desintegrante.

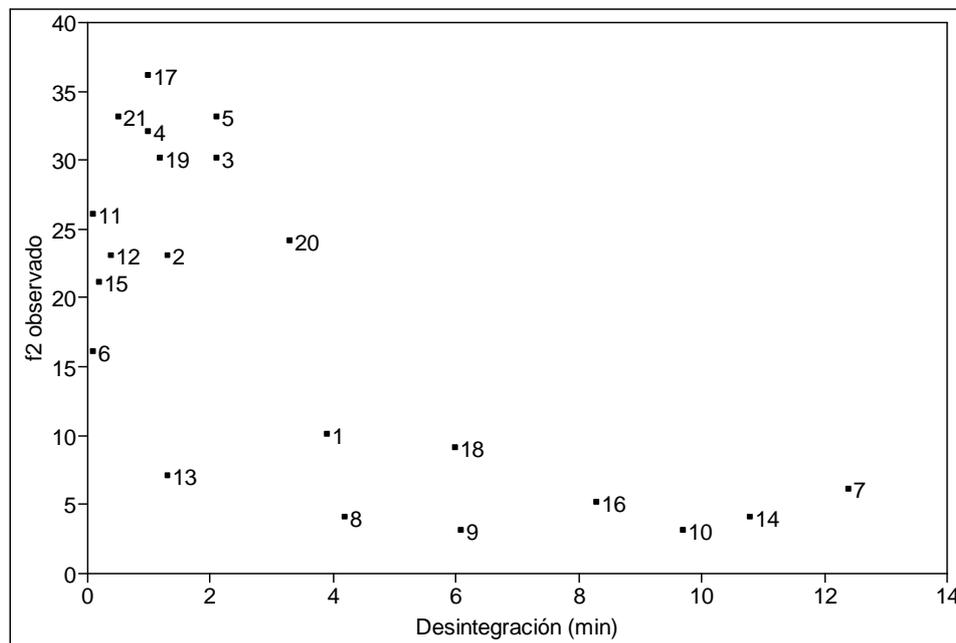


Figura 31. Desintegración vs f_2

Los valores de peso mostraron ser bastante homogéneos, para el caso de la dureza hubo variación entre los valores, esto puede atribuirse al ajuste de la máquina tableteadora. Los valores para la friabilidad estuvieron todos dentro de la especificación, lo cual permite considerar que todas las formulaciones conservan la integridad de la tableta. Encontrándose todos los parámetros dentro de especificación.

Se puede observar que las fórmulas 7, 10, 14 y 16 presentan tiempos altos de desintegración en comparación con el resto. De acuerdo a la Tabla 4 las fórmulas 7 y 14 no contienen el diluyente 2 y el desintegrante motivo por el cual el tiempo de desintegración se incrementa, para la fórmula 10 sólo están presentes el diluyente 2 y el diluyente del principio activo, sin embargo la proporción de éste no es suficiente para poder alcanzar una disolución mayor y más rápida. Mientras que la fórmula 16 está compuesta al 100% por el diluyente 1, debido a la ausencia del desintegrante la desintegración es lenta.

Para el caso de las fórmulas 6, 11, 12, y 15 presentan tiempos muy rápidos de desintegración comparados con el resto. Las fórmulas 11 y 15 (Tabla 4) no contienen el diluyente 1, el desintegrante se encuentran en una doble proporción en la fórmula 11 motivo por el cual la desintegración es más rápida. En las fórmulas 6 y 12 el diluyente del principio activo esta ausente, la fórmula 6 no contiene el diluyente 1, el diluyente 2 y el desintegrante se encuentran en doble proporción que en la fórmula 12, la combinación de estos excipientes hace que la desintegración sea más rápida.

V. CONCLUSIONES

Se mostró que es posible eficientar la formulación de medicamentos basándose en el diseño experimental estadístico de mezclas.

Al finalizar el tiempo del proceso de disolución se obtuvo la curva de disolución de cada formulación (Figuras. 5 a 24 y 28) y con éstas se calculó el factor de similitud (f_2) (Tabla 4) entre las curvas de las formulaciones y la referencia o de patente; se obtuvo un máximo de 36% para la formulación 17, valor que se encuentra fuera del rango de aceptación de 50% a 100%, que determina la similitud de curvas de disolución según el criterio de aceptación para considerar equivalentes dos curvas.

Sin embargo se considera importante estudiar los tiempos de muestreo antes de los 5 minutos ya que son un punto importante para determinar si existe algún antecesor en la formulación que nos permitiera mejorar el perfil de disolución.

De los resultados obtenidos se ajustaron a un modelo completo hasta interacciones cuádruples, mediante la selección de efectos para construir un modelo (STEPWISE), en el cual se interpretan efectos de mayor número de factores participantes (interacciones triples), se optimizó la respuesta mediante la función de deseabilidad en donde se muestra el efecto triple. De este modelo se obtuvo otra combinación en la cual estimaba una disolución de 83 ± 26 % a los 10 minutos, sin embargo al realizar la prueba se obtuvo un 62.5% a este tiempo y un f_2 de 33 %.

Esta formulación, la cual fue identificada como la mejor, si bien no alcanza los niveles de disolución con respecto a la referencia, nos permite identificar el uso de los excipientes.

Mediante el empleo del diseño estadístico de experimentos con mezclas se logró reducir el tiempo de formulación del medicamento, el cual fue de un mes comparado con el desarrollo a prueba de ensayo y error que puede tardar varios años, de esta manera se reduce considerablemente el tiempo / costo de formulación de los productos y se puede determinar qué formulaciones son factibles.

De acuerdo a las propiedades del principio activo (solubilidad, biodisponibilidad, cristalografía, tamaño de partícula, forma de obtención, etc), se seleccionaron los excipientes. Estas propiedades pueden ser una limitante tanto en el proceso de fabricación como en la disolución de las formulaciones propuestas, las cuales no fueron consideradas en este estudio. Este será un factor a tener en cuenta en el diseño de nuevas formulaciones.

Cabe señalar que existe variación entre los diferentes lotes analizados del medicamento de referencia, al igual que entre fabricantes del principio activo. Esto no fue tomado en cuenta en este estudio, pero deberá considerarse en futuras investigaciones / desarrollos.

Es necesaria una mayor dedicación a la investigación y desarrollo de los excipientes de esta formulación, así como el proceso de fabricación, para así aumentar de esta forma la equivalencia con respecto al medicamento de referencia y garantizar la intercambiabilidad del medicamento.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

Armstrong N.A. (2006) *Pharmaceutical Experimental Design and Interpretation*. Boca Raton: Taylor and Francis Group.

Artalejo – Ortega B., Bamio N. A., Faulí T. C., Del Pozo C. A. (1998). Comportamiento y evaluación de los lubricantes. *Ciencia Farmacéutica*. 8 (2), 59 – 68.

Banker S.G, Rhodes C.T. (2002) *Modern Pharmaceuticals*. New York. Marcel Dekker.

Cámara de Diputados/ LXI Legislatura. (2010). *Situación del sector farmacéutico en México*. México, D.F: Centro de Estudios Sociales y de Opinión Pública.

Campisi B., Chicco D., Vojnovic D., Phan-Tan-Luu R. (1998). Experimental design for pharmaceutical formulation: optimization and robustness. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 18 (1-2), 57-65.

COFEPRIS. (2006). Genéricos intercambiables, en Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, México. Recuperado de <http://www.cofepris.gob.mx>

Domínguez P., D. A., Pérez R., M. N., Reséndiz R., J. G. (2007). Los medicamentos genéricos intercambiables: su origen e impacto en México durante el período de 1998 – 2005. *Mundo Siglo XXI*, 11, 92 – 99.

Ensanut. (2006). Revisión de la Ensanut: 14.4% la prevalencia de diabetes. Recuperado de <http://www.insp.mx/noticias/nutricion-y-salud/1782-revision-de-la-ensanut-2006-144-la-prevalencia-de-diabetes.html>

- Ericsson L., Johansson E., Wikström C. (1998). Mixture design – design generation, PLS analysis, and model usage. Tutorial. *Chemometrics and Intelligent Laboratory Systems*, 43 (1-2), 1 - 24.
- Escalante P., J.M. (2001). Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Actualidades. *Investigación en Salud*, III, 57-61.
- Fernández N., E., Fernández C., M., Pérez S., I., Morón G., Y., García M., V., & Perdomo L., I., et al. (2008). Diseños de experimentos en tecnología y control de los medicamentos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 39 (2), 28-40.
- Ferrero M.C., Muñoz A., Jiménez - Castellanos M.R., (1996). Excipientes de comprimidos: Disgregantes I. Mecanismos de acción. *Ciencia Farmacéutica*. 6 (6), 281 -288.
- Fumero, A., García, T. (2005). Evaluación de los factores que inciden en el secado de un barníz de base alquídica. *Ingeniería UC*. 12 (001), 17-28.
- Gracia, V. L., Hernández, B. A., Nájera, M. B. (2004). Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para control de diabetes. *Ciencia UANL*, VII (002), 184 -189.
- Gutiérrez, G. J., Flores, H. J., Herrera, H. E., López y López., J. (2008). Los medicamentos según la legislación mexicana. *Elementos, Ciencia y Cultura*. 71, 51 -55.
- Hancock, B. C. (2009). Achieving a Perfect Tablet Formulation: Evolution, or Intelligent Design? *American Pharmaceutical Review*. – Marzo. Recuperado de <http://americanpharmaceuticalreview.com/ViewArticle.aspx?ContentID=3969>.

- Hernández F., Navascués I. (2001). Notas galénicas: comprimidos. *Panace@*, 2 (6), 57 – 59.
- Huang B. Y., Tsai Y.-H., Lee Sh-H., Chang J.-Sh., Wu P.-Ch. (2005). Optimization of pH - independent release of nifedipine hydrochloride extended-release matrix tablets using response surface methodology. *International Journal of Pharmaceutics*, 289 (1-2), 87 - 95.
- Jato V. L. (1997). Aspectos fundamentales de los sistemas farmacéuticos y operaciones básicas. *Tecnología farmacéutica*. II, 96.
- Kuri J., J.O.. (2006). El Mercado Farmacéutico en México, Patentes, Similares y Genéricos. *Mercadotecnia global*. Recuperado de http://www.mktglobal.iteso.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=336&Itemid=122 HYPERLINK
 "http://www.mktglobal.iteso.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=336&Itemid=122"

http://www.mktglobal.iteso.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=336&Itemid=122

http://www.mktglobal.iteso.mx/index.php?option=com_content&view=article&id=336&Itemid=1222 HYPERLINK
- Lerdo de T. F. (1998). La importancia del consumidor en el mercado de genéricos. *Gac. Méd. Mex*, 134 (2), 175-181.
- Lewis G.A, Mathieu D, Phan-Tan-Luu R. (1999). *Pharmaceutical Experimental Design*. New York, Marcel Dekker.

- Lieberman H. A., Lachman L., Schwartz J.B. (1989). Pharmaceutical dosage forms: tablets. 1, 203, 205.
- López T., R., Ramírez G., M., González C., F., Martínez G., A., Espinoza S., T. (2002). Una región de confianza para las variables explicatorias en experimentos con mezclas utilizando calibración. *Agrociencia*, 36 (5), 579-592.
- Martinello T, Kaneko T.M, Robles Velasco V.M, Santos Taqueda M.E, Consiglieri V.O. (2006) Optimization of poorly compactable drug tablets manufactured by direct compression using the mixture experimental design. *International Journal Pharmaceutics*, 322 (1-2), 87-95.
- Montes de Oca-Rosas. D., Mijares-Torres. R., Montes de Oca-Fernández. E. (2006). Estudio de los medicamentos genéricos intercambiables como una alternativa en la prescripción médica. *Sanid Milit Mex*, 60 (3), 181 – 185.
- Montoya C. MA. (1998). Teoría y Práctica en el uso de los genéricos. *Gac Méd Mex*, 134 (2), 182 – 185.
- Moreton. R. Ch. 2006. Functionality and Performance of Excipients. *Pharm. Tech.* Octubre 1. Recuperado de [http:// pharmtech.findpharma.com /pharmtech /Excipients/Functionalityand-Performance-of Excipients /ArticleStandard /Article/detail/378395](http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Excipients/Functionalityand-Performance-of-Excipients/ArticleStandard/Article/detail/378395).
- Myers, R. H., and Montgomery, D. C. (1995). *Response Surface Methodology: Process and Product Optimization Using Designed Experiments*. John Wiley (Sons. New York

- Olaiz F., G., Rojas., R., Aguilar S., C.A., Rauda., J., Villalpando., S (2007). Diabetes mellitus em adultos mexicanos. Resultados de la encuesta nacional de salud 2000, *Salud pública de México*, 49 (3), 331 – 337.
- Olaya E., E. S., García C., R. G., Torres P., N. S., Ferro V., D. C., Torres V., S. (2006) Caracterización del proceso productivo, logístico y regulatorio de los medicamentos, *Vitae*, 13 (2), 69-82.
- Palma A., J. A. (2006). Comparan medicamentos genéricos y originales. *Rev. Med. IMSS*, 44 (1), 79 – 80.
- Pinillos M., J., & Lopera G., C. (2009). Elaboración de una formulación farmacéutica a través de un diseño experimental de mezclas, *Vitae*, 16 (3), 338-353.
- Plascencia G., M. (2009). La Industria Farmacéutica en México, *Bol. Soc. Quím. Méx*, 3(1), 30-31.
- Rae Cho B., Shin S., Choi Y., Kovach J., (2009). Development of a multidisciplinary optimization process for designing optimal pharmaceutical formulations with constrained experimental regions. *International Journal of Advance Manufacturing Technology*, 44 (9-10), 841-853.
- Riverro S. O, (1998). Los genéricos como recursos terapéuticos. *Gac Méd Mex*, 134 (2), 169.
- Secretaría de Economía. (1998). Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. 26 de Enero.
- Secretaría de Salud. (2006) Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. México, D.F. Publicaciones e impresiones de Calidad, S.A de C.V

- Scheffé, H. (1958). Experiments with mixtures. *Journal of the Royal Statistical Society B*, 20: 344 - 360.
- U.S.P NF (2011). The United States Pharmacopeial Convention. Rockville, MD. USA. Port City Press, Baltimore.
- Vázquez, C. J. (2001). Diabetes mellitus tipo 2: un problema epidemiológico y de emergencia en México. *Investigación en Salud*, III, 18 – 26.
- Villafuerte, R. L. (2011). Los excipientes y su funcionalidad en productos farmacéuticos sólidos. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 42 (1), 18-36.
- Viscasillas A. (2008). Aportación al diseño de un nuevo excipiente tipo “coprocessed product” para compresión directa. (Tesis de doctorado de la Universidad de Barcelona, España). Recuperado de http://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/1616/AVC_TESIS.pdf?sequence=1