

EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA DE PATENTE CON TABLETAS DE GLIBENCLAMIDA INTERCAMBIABLES DE VENTA EN LA CIUDAD DE GUANAJUATO

Bautista Gómez Andrea Jetzú (1), Zapata Morales Juan Ramón (2), Ramírez Morales Marco Antonio (3), Trujillo Valdivia Alfonso (4).

- 1 [Licenciatura en Químico Farmacéutico Biólogo, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [aj.bautistagomez@ugto.mx]
- 2 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [mzjr@hotmail.com]
- 3 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [marco.ramirezmo@hotmail.com]
- 4 [Departamento de Farmacia, División de Ciencias Naturales y Exactas, Campus Guanajuato, Universidad de Guanajuato] | Dirección de correo electrónico: [trujillo@ugto.mx]

Resumen

Introducción: En México, la Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tiene una alta incidencia y conlleva a un alto gasto en su tratamiento, la Glibenclamida es utilizada para el tratamiento de la DM2 y como alternativa se puede utilizar medicamentos intercambiables que deben cumplir con parámetros de calidad, seguridad y eficacia farmacológica. **Materiales y Métodos:** Se evaluó la solubilidad de Glibenclamida en diferentes soluciones: fosfatos pH 9.5 y 7.4, HCl 0.1 N, metanol-fosfatos pH 9.5 1:10, etanol-fosfatos 1:10, y borato de sodio pH 9.6. Posteriormente se realizó el perfil de disolución de tabletas de Glibenclamida con el medio de disolución de borato de sodio pH 9.6. A la par, se les determinó: dureza, friabilidad, uniformidad de peso y tiempo de desintegración. **Resultados:** Las tabletas de Glibenclamida de 5 mg evaluadas cumplieron con los ensayos de calidad realizados. En cuanto al perfil de disolución, al comparar los medicamentos intercambiables contra patente, el % de disolución a los 15 min aún no se encontraba al 85 %, posteriormente se calculó el F2. **Conclusión:** Normativamente las tabletas de Glibenclamida de 5 mg cumplen las pruebas de control de calidad farmacéutico; en el perfil de disolución, ambos medicamentos evaluados presentaron solubilidad similar.

Abstract

Introduction: In México, Diabetes Mellitus type 2 (DM2) has a high incidence and leads to high spending on its treatment. Glibenclamide is used for the treatment of DM2, and can be used as interchangeable medicament which should meet some parameters of quality, safety and pharmacological efficacy. **Material and Methods:** Solubility of Glibenclamide was evaluated in different solutions: Phosphate pH 9.5 and 7.4, 0.1 N HCl, pH 9.5 methanol-Phosphate 1:10, ethanol-phosphate 1:10, and Sodium Borate pH 9.6. Subsequently, the dissolution profile of Glibenclamide tablets was performed with the dissolution medium sodium borate. At the same time, other parameters were determined: hardness, friability, weight uniformity, and disintegration time. **Results:** The 5 mg Glibenclamide tablets met the quality tests. In the dissolution profile, the percentage of dissolution at 15 min of both drug patent and interchangeable drugs was not at 85%, thus the F2 was calculated. **Conclusion:** According to the Mexican legislation, the 5 mg Glibenclamide tablets meet the pharmaceutical quality control; dissolution profile, both patent and interchangeable drugs have similar solubility.

INTRODUCCIÓN

Glibenclamida.

Glibenclamida o Gliburida es un derivado de sulfonil urea, es un fármaco de la clase II (BCS) [1] y es comúnmente utilizada como hipoglucemiante oral. Su mecanismo de acción es aumentar la sensibilidad de las células β del páncreas a la hiperglucemia e incrementar la secreción de insulina. Ha demostrado eficacia terapéutica tanto en estudios clínicos como en la práctica médica, desde su introducción en el año de 1969 [2].

La Glibenclamida se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, tiene una duración de acción de 24 horas, una vida media de 10 horas, teniendo un pico de respuesta con secreción de insulina desde las 2 ó 3 horas de su administración oral [2].

Un 98 a 99% de Glibenclamida se encuentra unido a proteínas séricas, siendo metabolizada a nivel hepático, produciéndose metabolitos inactivos como débilmente activos. Se elimina como metabolitos, el 50% por bilis y el otro 50% por la orina. El efecto hipoglucemiante de Glibenclamida puede ser aumentado por, altas dosis de Salicilatos, Alopurinol, Benzafibrato, Cloranfenicol y Captopril, entre otros. El efecto hipoglucemiante puede disminuir por interacción con los diuréticos, la goma guar, corticosteroides, estrógenos, barbitúricos y Rifampicina [2].

Diabetes Mellitus y su tratamiento

La Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad de importancia nacional, siendo una de las principales causas de muerte en nuestro país, además de las complicaciones crónicas que se desarrollan en su evolución y desencadena en un elevado costo económico para la salud. El costo al mes por una persona que padece DM2 es aproximadamente de \$1000 en medicamentos de patente, sin embargo al utilizar medicamentos intercambiables el costo se puede reducir hasta un 75%.

Medicamentos Intercambiables

Para que un medicamento sea llamado intercambiable, deben demostrar bioequivalencia con el medicamento de patente siguiendo los términos de la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013 [3]. Por tal motivo es necesario conocer la intercambiabilidad de estos medicamentos con respecto al medicamento de patente, con pruebas de calidad y de bioequivalencia, garantizando así que el efecto farmacológico de estos medicamentos sea el adecuado.

Perfil de disolución

La prueba de disolución surge en el área farmacéutica como una herramienta importante para caracterizar el desarrollo de fármacos, esto implica un reto para la industria farmacéutica y organismos reguladores, dentro del desarrollo de un procedimiento de disolución se busca que la metodología sea útil para medicamentos con escasa solubilidad en agua [1]. Para la selección del medio de disolución es importante contar con información específica del fármaco como: la solubilidad, la estabilidad en función del pH del medio, y la clasificación Biofarmacéutica por el sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS), todo esto dirige a una oportuna selección de un buen medio de disolución. Una prueba de disolución in vitro, debe ser sensible y fiable para que pueda ser utilizado para determinar la calidad de un producto y avanzar en la evolución tecnológica de la disolución. Ha surgido una clara tendencia, de que la prueba de disolución ha pasado de una prueba de control de calidad a un sustituto de estudio de bioequivalencia (BE) in vitro [1]. El significado de un perfil de disolución se basa en el hecho de que para que un medicamento sea absorbido y esté disponible a la circulación sistémica, debe ser previamente disuelto. Por esto, además de control de calidad la importancia de pruebas de disolución es también el evaluar la formulación de varias etapas de desarrollo, para la detección y evaluación adecuada de diferentes formulaciones farmacéuticas. Básicamente, hace posible evaluar las propiedades de disolución del fármaco en sí, y por lo tanto, poder elegir los excipientes más adecuados y optimizar proporciones entre ellos para que se obtenga la liberación del fármaco y el comportamiento

esperado [1]. En nuestro país, el perfil de disolución es uno de los requisitos de la prueba de intercambiabilidad de medicamentos, descrita en la NOM-177-SSA1-2013 [3].

MATERIALES Y MÉTODOS

Materiales

Medicamentos a evaluar, tabletas de Glibenclamida de 5 mg de patente (Euglucon) Lote: X4263X3 e Intercambiable A Lote: 15J262, Intercambiable B Lote 14J197, Intercambiable C Lote 15062S1, Intercambiable D Lote 88L0035. Los medicamentos fueron adquiridos directamente de Farmacias ISSEG y de la ciudad de Guanajuato en cantidad suficiente para realizar el estudio.

Estándar de trabajo de Glibenclamida "USP Standard Glyburide 200mg Cat no. 1295505 USP Rockville MD Lote G1C347"

Fosfato Monobásico de Potasio KH_2PO_4 , Cristales, "Baker Analyzed". Reactivo. J.T. Baker. Hidróxido de Sodio NaOH, Reactivo Analítico. Jalmek.

Borato de sodio $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, Cristal Reactivo Analítico, Productos Químicos Monterrey, S.A.

Métodos

Pruebas de Control de Calidad

A todos los medicamentos que se utilizaron en este estudio se les realizó las pruebas de calidad correspondientes a: dureza, friabilidad, variación en peso, tiempo de desintegración y perfil de disolución de acuerdo a la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) [4] y la NOM-177-SSA1-2013 [3].

Validación de método analítico para la cuantificación de Glibenclamida

La glibenclamida es un fármaco poco soluble en agua, por tal motivo, antes de realizar las curvas de calibración para el método analítico, se realizaron pruebas de solubilidad en diferentes medios: Buffer de Fosfatos pH 7.4 y 9.5, Buffer Etanol-Fosfatos 1:10, Metanol- Fosfatos 1:10 pH 9.5, HCl 0,1N y Buffer Borato de Sodio pH 9.6, este último medio de disolución se utilizó para el

perfil de disolución debido a lo reportado por los autores Sachin K Singh y cols [1], donde ellos reportan que es el medio donde se solubiliza en mayor cantidad la glibenclamida y además en la FDA está reportado como el medio indicado para realizar el perfil disolución [5].

El método analítico para Glibenclamida (curva de calibración en un rango de 2.5 a 110 $\mu\text{g}/\text{ml}$) se basó en los requerimientos normativos de la NOM-177-SSA1-2013 [3]. Los parámetros a evaluar del método fueron los siguientes: linealidad, precisión y exactitud del sistema y del método [6]. La validación del método para la cuantificación de Glibenclamida se realizó en un equipo espectrofotómetro luz UV-Vis (THERMO Scientific Evolution Array) con una longitud de onda a 300 nm.

Determinación de los perfiles de disolución

Los estudios de perfil de disolución se llevaron a cabo en un disolutor Sotax calibrado, operando con paletas con 6 vasos. Los medios de disolución fueron de 500 ml de Buffer de Borato de Sodio a pH de 9.6, manteniéndolo a $37^\circ\text{C} \pm 0.5^\circ\text{C}$ y 75 RPM. Las muestras se tomaron en un volumen de 7 a 10 ml a los siguientes tiempos: 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120, sin reposición de medio, las cuales se filtraron a través de una membrana de 0.45 μm y posteriormente se midió la muestra a una longitud de onda de 300nm. Los valores de la respuesta obtenida se interpolaron en una curva de calibración preparada el mismo día de la prueba. Se analizaron 6 unidades de dosificación por producto; utilizando lo reportado en la NOM-177-SSA1-2013 [3].

Análisis de datos

Para la prueba de Control de Calidad se calculó la media aritmética, desviación estándar y desviación estándar relativa.

Para los perfiles de disolución, se graficó el % disuelto vs tiempo para cada medicamento.

Para comparar los perfiles de disolución de los productos, se utilizó el factor de similitud f_2 tomando al de patente como producto de referencia de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013 [3].

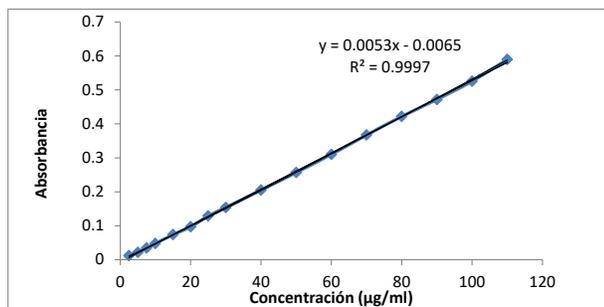


Fig. 2: Gráfico Perfil de Disolución Glibenclamida 5mg Patente vs Intercambiable A.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las tabletas de Glibenclamida tanto patente, como intercambiable (A, B, C, D), cumplen con las pruebas de calidad: dureza, friabilidad, uniformidad de peso y tiempo de desintegración (Tabla 1).

Para realizar la cuantificación de Glibenclamida, primero se realizaron pruebas de solubilidad en distintos medios, para esto se construyeron curvas de 2.5 -110 µg/ml en los diferentes medios previamente descritos en material y métodos, eligiendo finalmente el reportado por Sachin K Singh y cols [1] y por la FDA, el método analítico utilizado (borato de sodio pH 9.6) [5] para la cuantificación de Glibenclamida, demostró ser lineal, preciso y exacto (fig1). La curva de calibración se realizó por triplicado y se obtuvo una R² de 0.9997 y un coeficiente de variación (%CV) menor al 5%.

Respecto al perfil de disolución, al comparar el medicamento intercambiable A contra patente, el % de disolución a los 15 minutos aún no se encontraba al 85% (fig2), posteriormente se calculó el F2, obteniendo valores menores al 50% (41.69%) [3].

Tabla 1: Pruebas Control de Calidad de tabletas Glibenclamida 5mg

Pruebas de Control de Calidad	Tabletas de Glibenclamida 5mg					Valores Referencia
	Tabletas Patente (Eugluoon)	Intercambiable Marca A	Intercambiable Marca B	Intercambiable Marca C	Intercambiable Marca D	
1. Fragilidad (%F)	0.074%	0.783%	0.690%	0.104%	0.173%	<0.8%
2. Tiempo de Desintegración (seg)	116	46	160	209	99	Máximo 20 min
3. Uniformidad de Peso (g)	0.1559 ± 0.0017	0.0997 ± 0.0008	0.0988 ± 0.0014	0.0796 ± 0.001	0.1008 ± 0.0013	Según la USP: ±10% Según la B.P. ±15%
4. Dureza (kg/cm ²)	No aplica	2.85 ± 0.34	1.8 ± 0.50	4.56 ± 0.76	1.66 ± 0.605	No aplica
5. Perfil de Disolución	<50%	<50%	No aplica	No aplica	No aplica	>50%

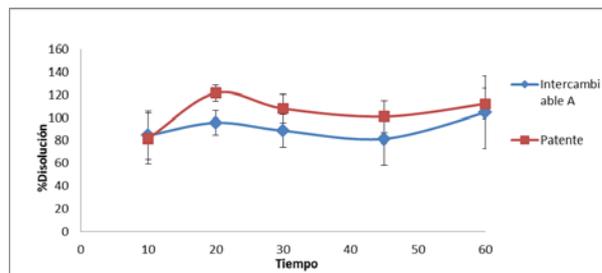


Fig. 1: Curva de Calibración de Glibenclamida en Buffer de Borato de Sodio pH 9.6.

CONCLUSIONES

Normativamente las tabletas de Glibenclamida de 5 mg cumplen las pruebas de control de calidad farmacéutico; en el perfil de disolución, ambos medicamentos evaluados presentaron una solubilidad similar.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Universidad de Guanajuato por el apoyo otorgado (Convocatoria Institucional de Investigación Científica; 1070/2016).

Quiero agradecer el apoyo brindado al personal del Laboratorio: Ing. Víctor Rangel Picón, M. en C. Karina Sánchez Sánchez. A la Dirección de Apoyo a la Investigación (DAIP) y a Veranos UG por la oportunidad de desarrollar este trabajo y el financiamiento otorgado.

REFERENCIAS

- [1] Sachin K Singh, K K Srinivasan, K Gowthamarajan, G B Narayan. 2010 Development and Validation of discriminatory dissolution procedure for poorly soluble glyburide. Asian Journal of Pharmaceutics, 205-212.
- [2] Lisson Abanto Rosa. 1999 Glibenclamida en Diabetes Mellitus. Servicio de Endocrinología, Hospital Nacional E. Rebagliati Martins, Instituto Peruano de Seguridad Social. Revista Farmacológica Terapéutica (Lima), 6 (1-2), 19.
- [3] Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad.

Requisitos para realizar los estudios de Biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad.

[4] Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, Secretaría de Salud. Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos. Quinta Edición. México

[5] Drug Databases, Dissolution Methods. U.S. Food and Drug Administration. Recuperado de www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/dsp_SearchResults.cfm el 13 de Julio de 2016.

[6] Miller N. James, Miller C. Jane. (2002). Métodos de calibración en análisis instrumental: regresión y correlación (4a Ed.), Estadística y Quimiometría para Química Analítica 1-296 (pp. 111-152) Madrid: Pearson Educación.