

TRABAJOS ORIGINALES

Diseño y validación de un método analítico por cromatografía líquida de alta eficacia para la cuantificación de tolbutamida, acetamida y propianamida en dispersiones sólidas

High performance liquid chromatography technique design and validation for quantification of tolbutamide, acetamide and propianamide in solid dispersions

NOGUEZ MÉNDEZ, N. A.¹; QUIRINO BARREDA, C. T.¹; DEL CASTILLO GARCÍA, B.²; ROJAS OVIEDO, I.¹; RUBIO MARTÍNEZ, A.³ Y RETCHIKIMAN CORONA, B.¹

¹Laboratorio de Farmacia Molecular y de Liberación Controlada. Dpto. de Sistemas Biológicos. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. Calz. del Hueso 1100, Col. Villa Quietud. Coyoacán, 04960 México D.F., México. E-mail: nanoguez@cueyatl.uam.mx

²Sección Departamental de Química Analítica de la Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, España.

³Facultad de Química. Universidad Nacional Autónoma de México. México, D.F., México.

RESUMEN

El estudio del tipo de interacción involucrada en la formación de dispersiones sólidas de tolbutamida con distintas proporciones de acetamida y propianamida, ha requerido del diseño y validación de un método analítico por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE) que permita cuantificar la proporción de los transportadores en mezclas físicas y en dispersión sólida. El método resultó ser lineal, preciso y exacto en el intervalo de concentración de 100-1,56 µg/mL para tolbutamida y 50-0,781 µg/mL para acetamida y propianamida.

PALABRAS CLAVE: tolbutamida, propianamida, acetamida, cromatografía líquida, CLAE.

ABSTRACT

The interest to design and validate a high performance liquid chromatography method for quantification of tolbutamide, acetamide and propianamide in solid dispersions, was to find a relation among the amount of carriers and the active substance in solid dispersions, in order to further investigate the drug-carrier interaction pattern responsible of solid dispersion formation. The method was lineal, precise and accurate in the concentration range between 100.0 - 1.56 µg/mL for tolbutamide and 50.0 - 0.78 µg/mL for acetamide and propianamide.

KEY WORDS: *tolbutamide, propianamide, acetamide, HPLC.*

INTRODUCCIÓN

Dentro del grupo de hipoglucemiantes empleados en el tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependientes (DMNID), hasta la fecha la tolbutamida continúa dentro de los fárma-

cos de primera elección en México y en otros países en desarrollo. Su utilidad deriva principalmente, en el tratamiento hipoglucemiante de personas de edad avanzada y pacientes con in-

suficiencia renal y hepática. Por lo anterior, este fármaco se encuentra dentro del Cuadro Básico de Insumos para el Primer Nivel de Atención (Consejo de Salubridad General 1996), y en la Lista de Medicamentos Genéricos Intercambiables de México (Secretaría de Salud, 1998), así como en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS (WHO Model List 1993).

Por otra parte, es necesario resaltar que la tolbutamida en comprimidos ha sido objeto de estudio desde hace varias décadas en distintos países (Thum, y cols. 1975; Simmons, y col. 1977; El-Shattawy, y col. 1981; Manek y col. 1981; El-Shattawy, y col. 1982; De Meijer, 1983; Vreugdenhil, 1983; Zhou y Xie, 1983; Kane y Kanvide, 1984; Ayres, y cols. 1984) y en México (Garzón, 1975; Posada, 1980; Girard, y col. 1981a; Girard, y col. 1981b; Nava y Pérez, 1981; Quirino, y cols. 1983; Cejudo y Quirino, 1989a; Cejudo y Quirino 1989b) debido a los problemas de biodisponibilidad y bioequivalencia que han presentado las diversas formulaciones comerciales - especialidades farmacéuticas genéricas - y que tienen su origen en la baja solubilidad de este principio activo. Con ello, este fármaco y su grupo terapéutico, al igual que otros de distinta actividad e intervalo de seguridad, que se manejan como genéricos, requieren de especial vigilancia por parte de los cuerpos científico-técnico gubernamentales responsables de salvaguardar la salud de una nación.

Debido a esta problemática, se han realizado esfuerzos en distintos sentidos, con el propósito

de obtener un producto más soluble y biodisponible. Por un lado los laboratorios farmacéuticos han desarrollado distintas formulaciones y por otra parte se ha buscado modificar la estructura cristalina del fármaco o de obtener dispersiones o soluciones sólidas con diversos transportadores (Traver, y cols. 1987; Sano, y cols. 1987).

En este último sentido, poco se sabe hasta la fecha respecto a los mecanismos físicos y químicos que favorecen la formación de dispersiones sólidas, particularmente en los casos donde el transportador representa la proporción más baja de la mezcla, sin embargo, se considera que la presencia de ciertos grupos químicos puede favorecer algún tipo de acercamiento entre las moléculas involucrada (Ford, 1986; García y Villafuerte, 1987; Rowe y Anderson, 1984).

Para un estudio donde se pretende observar si existe algún tipo de interacción química que favorezca la formación de dispersiones sólidas empleando distintas proporciones de acetamida y propianamida con tolbutamida, teniendo como antecedente que la tolbutamida y la urea pueden formar dispersiones sólidas (Al-Saieq y Riley, 1981) fue necesario diseñar y validar un método analítico que permitiera cuantificar la proporción de los transportadores en las mezclas física y dispersiones sólidas; por lo que se desarrolló un método por cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE), realizando de manera previa una selección de disolventes para la fase móvil, a través de ensayos por cromatografía en capa delgada (CCD).

MATERIAL Y MÉTODOS

REACTIVOS: Tolbutamida (Hoechst México, S.A.), Propianamida (Merck México, S.A.), Acetamida (Merck México, S.A.), Tolazamida (Sigma, México), Sílica Gel HF₂₅₄ (J.T.Baker), Metanol (J.T.Baker), Cloroformo (J.T.Baker), Acetonitrilo (J.T.Baker), Hexano (J.T.Baker), Metanol HPLC (J.T.Baker), Acetonitrilo HPLC (J.T.Baker), Cloroformo HPLC (J.T.Baker) y Agua bidestilada (Milli-Qtm Water System-Millipore).

EQUIPO: Cromatografo Waters-Millipore 600E, equipado con una columna Zorbax ODS C18 (4.6mm d.i.x25 cm, 5µm). Detector de UV Waters 484 a una longitud de onda de 228 nm

y la fase móvil constituida por una mezcla de agua: metanol:acetonitrilo (55:40:5) previamente degasificada y una velocidad de flujo de 1,0 mL/min.

PREPARACIÓN DE DISOLUCIONES

— Disoluciones de trabajo para la selección de disolventes por cromatografía en capa delgada (CCD).

Las disoluciones de tolbutamida, acetamida y propianamida se prepararon a una concentración de 0,01g/mL en metanol, cada una.

— Disoluciones de trabajo para la cromatografía líquida de alta eficacia (CLAE).

*Preparación de las curvas estándar:
Curva I (tolbutamida-acetamida).*

Pesar 0,02 g de tolbutamida (TB) y llevarla al aforo con 10 mL de metanol, para obtener una concentración de 2000 µg/mL (disolución A).

Pesar 0,01g de acetamida (ACET) y llevar al aforo con 10 mL de metanol, la concentración resultante es de 1000 µg/mL (disolución B).

Pasar a un matraz volumétrico de 10 mL una alícuota de 1 mL de la disolución A y 1 mL de la disolución B, llevar al aforo con metanol.

La disolución C resultante, contiene 200 µg/mL de TB y de 100 µg/mL de ACET. A partir de esta disolución se toman las alícuotas correspondientes y se prepara la curva en el intervalo

de concentraciones de 100-1,563 µg/mL para tolbutamida y de 50-0,782 µg/mL para acetamida.

Curva II (tolbutamida-propianamida).

De la misma forma que con la disolución B, se prepara una disolución de propianamida (PROP) en metanol de 1000 µg/mL (disolución C) y se mezcla una alícuota de 1,0 mL de sol. A y 1,0 mL de C, para llevar a un volumen de 10 mL con metanol(sol. D).

Al igual que en la mezcla TB-ACET, se preparan las diluciones correspondientes para obtener una curva en el intervalo de 100-1,563 µg/mL de concentración para TB y de 50-0,782 µg/mL para PROP.

PROCEDIMIENTO

Para la selección de la fase móvil se prepararon placas cromatográficas para CCD en porta objetos con sílica gel HF₂₅₄, dejándose secar a temperatura ambiente. Las cromatoplasacas secas se activaron durante dos horas a 105°C y se aplicaron las muestras de TB, ACET, y PROP en forma separada y en com-

binación (TB-ACET o TB-PROP) procediendo a correr las placas en diferentes combinaciones de disolventes. En la Tabla No. 1 se muestra los resultados obtenidos para las diferentes mezclas disolventes. Una vez seleccionada la fase móvil se procedió a desarrollar el método analítico por CLAE.

RESULTADOS Y DISCUSION

SELECCIÓN DE LA FASE MOVIL POR CROMATOGRAFIA EN CAPA DELGADA.

En la Tabla No. 1 se presenta los resultados

obtenidos para las diferentes mezclas disolventes. Una vez seleccionada la fase móvil se procedió a desarrollar el método analítico por CLAE.

TABLA I. Resultados de la separación de los compuestos estudiados, mediante placas de sílica gel HF₂₅₄ con diferentes mezclas disolventes.

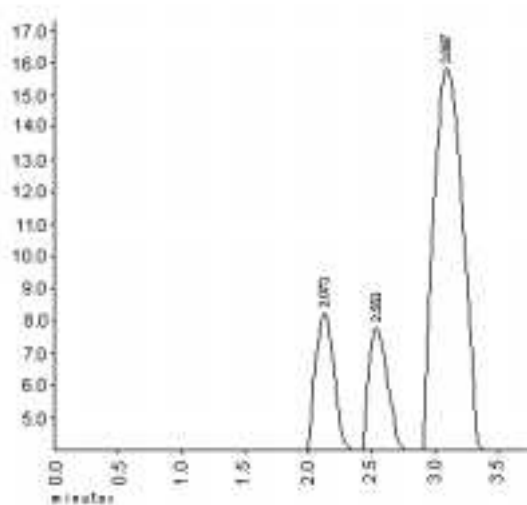
Fase móvil	Tolbutamida	Acetamida	Propianamida	Combinación
Metanol:Cloroformo (50:50)	*	*	-	-
(60:40)	*	*	*	*
(70:30)	***	***	***	***
(80:20)				
(90:10)				
Metanol:Hexano (50:50)	-	-	-	-
(60:40)	-	-	-	-
(70:30)	-	*	*	-
(80:20)	-	**	**	-
(90:10)	-	*	*	-
Metanol:Hexano: Acetonitrilo (60:20:20)	**	*	-	-
(60:30:10)	**	*	-	-
(60:10:30)	*	-	-	-
Agua:Metanol: Acetonitrilo (55:40:5)	***	***	***	***

VALIDACION DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE TOLBUTAMIDA, ACETAMIDA Y PROPIANAMIDA POR CLAE.

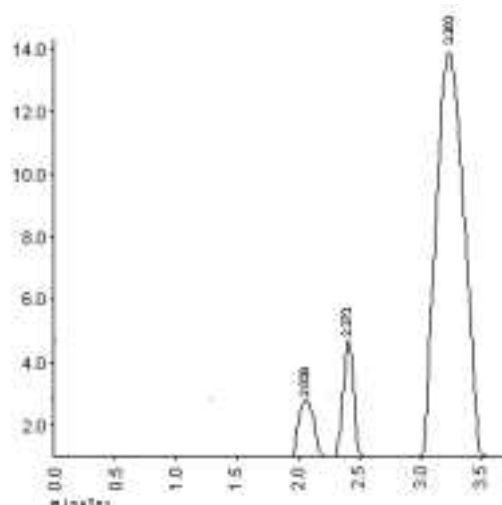
En la fig.1 se muestra los cromatogramas de cada una de las mezclas realizadas (a)TB-ACET,

con un tiempo de retención de 2,0 minutos para la ACET, de 2,37 minutos para el estándar interno y de 3,0 minutos para TB; (b) TB-PROP, con un tiempo de retención de 2,01 minutos para la PROP, 2,37 minutos para el estándar interno y de 3,0 minutos para TB.

FIGURA 1.- Cromatogramas de (A) TB-ACET y de (B) TB-PROP.



A) El primer pico con un tiempo de retención de 2.0 min corresponde a ACET, el segundo con un tiempo de 2.37 min a tolazamida (estándar interno) y el tercero con un tiempo de 3,0 min a TB.



B) El primer pico con un tiempo de retención de 2,1 min. corresponde a PROP, el segundo con un tiempo de retención de 2,37 a tolazamida (estándar interno) y el tercero con un tiempo de 3,0 a TB.

LINEALIDAD.

Se prepararon seis curvas de TB-ACET y seis curvas de TB-PROP en un intervalo de concentración de 100-1,563 $\mu\text{g/mL}$ para TB, el intervalo de concentración de 50-0,782 $\mu\text{g/mL}$ para PROP y ACET.

La linealidad del sistema en el intervalo de concentración estudiado se comprobó mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados, lo cual se calculó mediante el paquete estadístico JUMP®.

Se obtuvo la ecuación de una línea recta que, para el caso de TB, tuvo una pendiente de 0,14, una ordenada al origen (intercepto) de 5,50, un coeficiente de regresión de 0,9997 y un coeficiente de variación de $0,3975 \pm 0,2297\%$. Para ACET se obtuvo una pendiente de $1,59 \times 10^{-3}$, intercepto de 0,3088, coeficiente de regresión de 0,9997 y un coeficiente de variación de $0,2485 \pm 0,1596$; para el caso de la PROP la pendiente fue de 0,053, un intercepto de 3,98, el coeficiente de regresión de 0,9999 y el coeficiente de variación de $1,3 \pm 0,2627\%$.

La linealidad del método se determinó en el intervalo de concentración de 100-1,56 $\mu\text{g/mL}$ para TB y de 50-0,782 $\mu\text{g/mL}$ para PROP y ACET el ajuste de los datos para la regresión de mínimos cuadrados se hizo por el paquete JUMP®

obteniéndose para TB una pendiente de 0,998, un intercepto de 0,283, un coeficiente de regresión de 0,999 y un coeficiente de variación de $1,02 \pm 0,214\%$.

Para el caso de ACET se obtuvo un intercepto de -0,156, pendiente de 0,9949, coeficiente de regresión de 0,999 y un coeficiente de variación de $1,001 \pm 0,012\%$; para la PROP se obtuvo un intercepto de 0,043, una pendiente de 0,999, un coeficiente de regresión de 0,999 y un coeficiente de variación de $1,010 \pm 0,010\%$.

PRECISIÓN.

Para determinar la variabilidad en un mismo día, fueron analizadas por sextuplicado las muestras de TB, ACET y PROP en solución metanólica (las cuales fueron pesadas en forma independiente), en el intervalo de concentración de 100-1,56 $\mu\text{g/mL}$ para TB y de 50-0,7813 $\mu\text{g/mL}$ para ACET y PROP. El cálculo del coeficiente de variación promedio para el intra-análisis fue de 0,466% para TB, de 0,7414% para ACET y de 0,678 para PROP. Para el inter-análisis el coeficiente de variación para TB fue de 0,421%, para ACET fue de 0,682% y PROP de 0,5707%.

En la Tabla No. 2 se resumen los resultados de la precisión del método analítico.

TABLA II. Precisión del análisis de Tolbutamida, Acetamida y Propianamida por el método de cromatografía líquida de alta eficacia.

<u>TOLBUTAMIDA</u>						
INTRA-ANALISIS				INTER-ANALISIS		
Conc. (µg/mL)	Media A.prob/A.est	D.E.	%C.V.	Media	D.E.	%C.V.
100	20,26	± 0,0898	0,443	20,22	± 0,073	0,3627
50	12,87	± 0,0628	0,488	12,80	± 0,055	0,432
25	9,18	± 0,0280	0,305	9,17	± 0,028	0,305
12.5	7,34	± 0,0391	0,533	7,33	± 0,034	0,467
6.25	6,41	± 0,0291	0,453	6,50	± 0,033	0,504
3.125	5,95	± 0,036	0,604	5,90	± 0,026	0,432
1.56	5,72	± 0,025	0,437	5,72	± 0,025	0,443
		Media	0,466		Media	0,421

<u>ACETAMIDA</u>						
INTRA-ANALISIS				INTER-ANALISIS		
Conc. (µg/mL)	Media A.prob/A.est	D.E.	%C.V.	Media	D.E.	%C.V.
50	0,3879	± 0,019	0,5025	0,3889	± 0,0021	0,5444
25	0,3479	± 0,0018	0,5250	0,3489	± 0,0015	0,4289
12,5	0,3270	± 0,0021	0,6327	0,3288	± 0,0012	0,3629
6,25	0,3178	± 0,0019	0,5827	0,3188	± 0,0015	0,4671
3,125	0,3137	± 0,0018	0,5618	0,3138	± 0,0017	0,5343
1,56	0,3110	± 0,0036	1,172	0,3113	± 0,0037	1,184
0,78	0,3100	± 0,0038	1,213	0,3101	± 0,0039	1,25
		Media	0,7414		Media	0,682

<u>PROPIANAMIDA</u>						
INTRA-ANALISIS				INTER-ANALISIS		
Conc. (µg/mL)	Media A.prob/A.est	D.E.	%C.V.	Media	D.E.	%C.V.
50	6,67	± 0,0195	0,292	6,60	± 0,0193	0,292
25	5,32	± 0,0235	0,441	5,27	± 0,0254	0,481
12,5	4,65	± 0,0224	0,481	4,60	± 0,0242	0,5250
6,25	4,31	± 0,0177	0,410	4,27	± 0,0212	0,4960
3,125	4,14	± 0,0222	0,535	4,10	± 0,0219	0,5327
1,56	4,06	± 0,0487	1,198	4,06	± 0,0196	0,483
0,78	4,02	± 0,0560	1,392	4,01	± 0,0475	1,185
		Media	0,678		Media	0,5707

EXACTITUD

Para la exactitud se cargaron cinco placebos de forma independiente haciendo una mezcla física y de dispersión sólida (90% de TB con 10% de ACET o PRO. En la Tabla No. 3 se presentan los porcentajes de recuperación obtenidos para cada caso. La repetibilidad en diferentes días se determinó analizando una vez cada día las concentraciones de 100-1,56 µg/mL para TB y de

50-0,7813 µg/mL para ACET y PROP en seis días diferentes.

SENSIBILIDAD (CONCENTRACIÓN MÍNIMA DETECTABLE Y CONCENTRACIÓN MÍNIMA CUANTIFICABLE).

El límite de detección para TB fue de 0,1 µg/mL, para ACET y PROP fue de 0,125 µg/mL y para el límite cuantificable fue de 0,2 µg/mL para TB y de 0,2 µg/mL para ACET y PROP.

TABLA II. Exactitud del método analítico por CLAR para la cuantificación de tolbutamida, acetamida y propianamida en mezclas físicas.

TOLBUTAMIDA-ACETAMIDA					
Cantidad Adicionada de TOB. Conc. µg/mL	Cantidad Recuperada de TOB. Conc. µg/mL	Recuperación (%)	Cantidad Adicionada de ACET. Conc. µg/mL	Cantidad Recuperada de ACET. Conc. µg/mL	Recuperación (%)
19,76	19,46	98,47	0,46	0,454	98,696
19,76	19,576	99,06	0,45	0,444	98,667
19,70	19,515	99,06	0,45	0,446	99,111
19,62	19,585	99,82	0,45	0,446	99,111
19,71	19,502	98,93	0,45	0,445	98,889
	Media	99.268		Media	99.895
	D.E.	0.605		D.E.	0.215
TOLBUTAMIDA-PROPIANAMIDA					
Cantidad Adicionada de TB. Conc. µg/mL	Cantidad Recuperada de TB. Conc. µg/mL	Recuperación (%)	Cantidad Adicionada de PROP. Conc. µg/mL	Cantidad Recuperada de PROP. Conc. µg/mL	Recuperación (%)
19,01	18,951	99,690	0,44	0,433	98,409
19,18	19,071	99,430	0,46	0,454	98,696
19,70	19,602	99,503	0,46	0,457	99,348
19,71	19,558	99,229	0,45	0,445	98,889
19,3	19,078	98,850	0,45	0,444	98,667
	Media	99.340		Media	99.802
	D.E.	0.320		D.E.	0.350

ESTABILIDAD.

A fin de establecer la estabilidad de la tolbutamida, acetamida y propianamida en solución acuosa, se prepararon soluciones en un intervalo de concentraciones de 100-1,56 µg/mL para tolbutamida y de 50-0,78 µg/mL para acetamida y propianamida, almacenando las

muestras a temperatura ambiente (25°C), en refrigeración a 4°C y a 65°C. Se tomaron muestras a tiempo cero e intervalos de 1 semana y se analizaron utilizando el método descrito. En las Tablas No. 4 y 5 se muestra los resultados obtenidos a dichas temperaturas, respectivamente.

TABLA IV. Datos de estabilidad de tolbutamida, acetamida, propianamida en solución a temperatura de refrigeración 4°C.

Conc. µg/mL		Inicial (%)	Semana 1 (%)			Semana 2 (%)			Semana 3 (%)		
TB	ACET PROP		TB	ACET	PROP	TB	ACET	PROP	TB	ACET	PROP
100,4	50	100	100	99,8	99,9	99,6	99,7	99,9	98,8	98,8	98,9
49,4	25	100	90,9	99,7	99,9	99,3	99,6	99,8	98,5	98,7	98,8
24,9	12,5	100	100	99,6	99,9	99,6	99,4	99,8	98,8	98,5	98,8
12,5	6,25	100	99,8	99,8	99,9	99,4	99,7	99,8	98,6	98,8	98,8
5,7	3,12	100	99,7	99,7	99,8	99,3	99,6	99,8	98,5	98,7	98,8
2,4	1,56	100	100	99,6	99,8	99,6	99,5	99,7	98,8	98,6	98,7
1,5	0,78	100	100	99,6	99,9	99,6	99,4	99,8	98,8	98,5	98,8
	Media		99,3	99,7	99,9	99,5	99,5	99,8	98,7	98,7	98,8
	D.E.		0,08	0,11	0,03	0,13	0,11	0,04	0,13	0,12	0,05

TABLA V. Datos de estabilidad de tolbutamida, acetamida, propianamida en solución a temperatura de 25°C.

Conc. µg/mL		Inicial (%)	Semana 1 (%)			Semana 2 (%)			Semana 3 (%)		
TB	ACET PROP		TB	ACET	PROP	TB	ACET	PROP	TB	ACET	PROP
100,4	50	100	99,8	99,7	99,5	99,3	99,7	99,5	98,1	98,8	98,9
50,0	25	100	99,6	99,6	99,9	99,1	99,6	99,5	97,9	98,7	98,9
25,0	12,5	100	99,6	99,4	99,8	98,7	99,4	99,5	97,5	98,5	98,8
12,5	6,25	100	99,5	99,6	99,9	98,7	99,6	99,6	97,5	98,7	98,9
6,25	3,12	100	99,4	99,5	99,9	98,9	99,5	99,6	97,7	98,6	98,9
3,125	1,56	100	99,2	99,3	99,9	98,7	99,3	99,6	97,5	98,4	98,9
1,56	0,78	100	99,2	99,3	99,7	98,7	99,3	99,5	97,5	98,4	98,7
	Media	100	99,4	99,4	99,8	98,8	99,4	99,5	97,6	98,5	98,8
	D.E	0.0	0.22	0.16	0.15	0.24	0.16	0.05	0.24	0.16	0.08

CONCLUSIONES

Mediante la cromatografía en capa delgada se logró obtener dos fases móviles que son útiles para la separación de Tolbutamida-Acetamida y Tolbutamida-Propianamida cuando se encuentran en dispersiones sólidas, las cuales se probaron en cromatografía de alta eficacia, estas son: Cloroformo-Metanol(70:30) y Agua-Metanol-Acetonitrilo(55:40:5).

La fase móvil de Agua-Metanol-Acetonitrilo resultó ser la que presentó una mejor separación, y menor costo.

Además el método desarrollado resulta ser lineal, exacto, preciso y reproducible, en el intervalo de concentración estudiado, los que nos permite emplearlo como un método de cuantificación en este tipo de dispersiones sólidas.

BIBLIOGRAFIA

- Al-Saieq, S.S., Riley, G.S. (1981). Polimorphism in Sulphonylurea Hypoglycaemic Agents: Tolbutamide. *Pharm. Acta Helv.* 56(4-5):125-129.
- Ayres, J.W., Huang, H.P., Albert, K. (1984). Generic Tolbutamide Tablet Dissolution: Intralot and Interlot Variation. *J. Pharm. Sci.* 73(11):1629-1634.
- Cejudo U., B.L. y Quirino B., C.T. (1989) Diseño y Desarrollo Analítico y de Formulación para Tolbutamida en Tabletas. Parte I. *Reporte de Investigación No. 56. UAM-X*, México, 76 p.
- Cejudo U., B.L. y Quirino B., C.T. (1989). Diseño y Desarrollo Analítico y de Formulación para Tolbutamida en Tabletas. Parte II. *Reporte de Investigación No. 57. UAM-X*, México, 40 P.
- Consejo de Salubridad General(1996). Cuadro Básico de Insumos para el Primer Nivel de Atención. Catálogo de Medicamentos. México, pp. 5.3-5.6.
- De Meijer, P.J.J. (1983). Study of Tolbutamide Tablets. *Pharm. Weekbl.* 118(10):190-193.
- El-Shattawy, H., Kassem, A., Abdel-All, M., Fawzy, A. (1981). In Vitro and In Vivo Availability of Tolbutamide Tablets. *Sci. Pharm.* 49(2):162-171.
- El-Shattawy, H., Kassem, A., Fawzi, A. (1982). Manufacture and Physical Characteristics of Directly Compressed Tolbutamide Tablets. *Pharm. Ind.* 44(2):204-207.
- Ford, J.L. (1986). The currents status of solid dispersions. *Pharm. Acta Helv.* 61(3):69-88
- García, R.M., Villafuerte, R.L. (1987). Modificación de la velocidad de disolución de ácido nalidíxico en tabletas fabricadas utilizando dispersiones sólidas. *Rev. Soc. Quím. Méx.* 31(1):41-45
- Garzón, S.A. (1975) Factores Físicoquímicos y de Formulación que Afectan la Biodisponibilidad de los Medicamentos. *Simposio CIF. Memorias.* México.
- Girard C., M.E., López, A.A., Nava, G.O., Pérez, T.T. (1981). Bioequivalencia de Tolbutamida en Comprimidos de Tolbutamida y Cápsulas de Cloranfenicol. XIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Memorias. *Rev. Mex. Cien. Farm.* 12(2):38.
- Girard C., M.E., López, A.A., Nava, G.O., Pérez, T.T. (1981). Equivalencia de Comprimidos de Tolbutamida del Comercio Nacional. XIV Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Memorias. *Rev. Mex. Cien. Farm.* 12(2):38.
- Kane, A.K., Kanvinde, S.A. (1984). In Vivo-In Vitro Correlations of Tolbutamide Marketed in India. *India Drugs.* 21(8):323-325.
- Manek, S.P. et al. (1981). In Vitro and In Vivo Availability of Tolbutamide Preparations Marketed in India. *Indian Drugs* 18(4):130-137.
- Nava, O. y Pérez, T. (1981) Estudio de Bioequivalencia en Comprimidos del Comercio Nacional. Tesis Profesional. FCQ.UV-Orizaba, México, 79 p.
- Posada, R.A. (1980). Seminario sobre Pruebas de Disolución: Tolbutamida. *AFM, AC. Memorias.* México, pp. 9-17.
- Quirino B., C.T., Cejuco U., B.L. (1983). Desarrollo de una formulación de Tabletas de Tolbutamida que Cumplan con las Especificaciones de Disolución In vitro que su Uso terapéutico Requiere. XVI Congreso Nacional de Ciencias Farmacéuticas. Memorias. *Rev. Mex. Cien. Farm.* 14(2):32.
- Rowe, E.L., Anderson, B.D. (1984). Thermodynamics Studies of Tolbutamide Polymorphs. *J. Pharm. Sci.* 73(11):1673-1675.
- Sano, A., Kuriki, T., Handa, T., Takeuchi, H., Kawashima, Y.(1987). Particle Design of Tolbutamide in the Presence of Soluble Polymer or Surfactant by the Spherical Crystallization Technique: Improvement of Dissolution Rate. *J. Pharm. Sci.* 76(6):471-474.
- Secretaría de Salud (1998). Acuerdo por el que se relacionan las Especialidades Farmacéuticas Susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. *Diario Oficial 19 de marzo.* México p. 52.
- Simmons, D.L., Legore, A.A., Picotte, P., Lee, K.S., Jamin, R. (1977). Drug Release Characteristics of Canadian Tolbutamide Tablets. *Can. J. Pharm. Sci.* 12(4):85-87.
- Thum, C., Russmann, D., Zoberbier, M.(1975). Study of Biological Availability and Effectiveness of Tolbutamide Preparations. Part I: in vivo study. *Therapiewoche* 25(51):7803-7809.
- Trave, J., Kalah, Koehler, M.(1987). Studies on the polymorphism of drugs in powders and tablets. Part 5 Preparation and Characterization of polymorphic forms of tolbutamide. *Pharmazie* 42(3):181-183.
- Vreugdenhil, P.J. (1983). Comparison of In vitro and In Vivo Studies for Comercial 500 mg Tolbutamide Tablets. *Pharm. Weekbl.* 118 (49-50):1025-1028.
- WHO Model List (1993). Essential Drugs. *WHO Drug Information* 7(4) 190-202.
- Zhou, G. et al. (1983). The Dissolution Rate of Tolbutamide Tablets. *Yaowu Fenxi Zazhi.* 3 (6):363-365.