



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE QUÍMICA

ESTUDIO DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE PRODUCTOS
FARMACÉUTICOS CONTENIENDO METFORMINA

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA

PRESENTA

LIZ BERENICE LEON MORENO



CIUDAD UNIVERSITARIA, CDMX. AÑO 2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: INES FUENTES NORIEGA

VOCAL: ELENA GUADALUPE RAMIREZ LOPEZ

SECRETARIO: MA. DE LOS DOLORES CAMPOS ECHEVERRIA

1er. SUPLENTE: BLANCA ESTELA RIVERO CRUZ

2° SUPLENTE: KENNETH RUBIO CARRASCO

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO FACULTAD
DE QUÍMICA CONJUNTO E**

EDIFICIO DE BIOQUIMICA Y FARMACIA, LABORATORIO 113

ASESOR DEL TEMA: _____

INES FUENTES NORIEGA

SUPERVISOR TÉCNICO: _____

KENNETH RUBIO CARRASCO

SUSTENTANTE: _____

LIZ BERENICE LEON MORENO

Agradecimientos

Proyecto PAPIME (PE 207815)

Facultad de Química PAL 3000-3067.

Dedicatoria

Gracias Mamá donde quiera que estés por ser esa mujer que siempre me llenara de orgullo por tu fortaleza, valentía, por ser una persona que siempre lucho por el bienestar de la familia y haberme forjado con respeto, humildad, bondad y amor. Le rindo homenaje a tu memoria y devolverte lo mucho que me ofreciste y me diste a lo largo de mi vida dedicándote está presente.

A mi padre y hermanos gracias por acompañarme y brindarme su apoyo incondicional que permitió culminar este trabajo, a pesar de las adversidades cotidianas.

Irvyn gracias por todo apoyo y amor para enfrentar juntos los momentos más difíciles, por ayudarme a ser una mejor persona cada día, por creer en mí y no rendirme ante las adversidades de esta vida, por inspirarme y motivarme para que la culminación de este proyecto fuese realidad.

A mis amigos y amigas, gracias por acompañarme, escucharme y aconsejarme para alcanzar esta gran meta de mi vida. Darle las gracias a mi asesora supervisora técnico, así como a mi profesora y amiga Patricia Díaz Arista por acompañarme y apoyarme durante la realización del proyecto.

Índice

1.0 INTRODUCCIÓN	11
2.0 OBJETIVOS.	12
2.1 Objetivo General	12
2.2 Objetivos Específicos.....	12
3.0 ANTECEDENTES	13
3.1 Disolución	13
3.2 Eficiencia de la disolución	15
3.3 Prueba de Disolución aparente	16
3.4 MGA 0299 uniformidad de dosis	18
3.5 Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud	21
3.6 Aparato I (Canastillas)	22
3.7 Factores que afectan la absorción del fármaco.....	25
3.8 Factores que afectan la velocidad de disolución.....	25
3.9 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)	26
3.10 NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.	28
3.11 Pruebas de intercambiabilidad según COFEPRIS.11.	31
3.12 Propiedades de Metformina	33
4.0 METODOLOGÍA.	36
4.1 Muestras.	36
4.2 Reactivos.	37
4.3 Materiales.	37
4.4 Equipos.	38
4.5 Procedimiento.	38
4.5.1 Pruebas de Control Farmacéutico.....	38
4.5.1.1. Valoración del sistema.	38
4.5.1.2 Uniformidad de Dosis.....	38
4.5.2 Validación del sistema.....	39
4.5.3 Validación del método analítico.	40
4.5.4 Perfil de disolución.	40

5.0	RESULTADOS.....	41
5.1	Especificidad	41
5.2	Selectividad.....	42
5.3	Pruebas de Control Farmacéutico.....	44
5.3.1	Identidad	44
5.3.2	Valoración	44
5.3.3	Uniformidad de dosis (Variación de Masa)	45
5.4	Validación del sistema.	50
5.5	Validación del Método analítico	51
5.6	Eficiencia de la Disolución	63
5.7	Perfiles de disolución	64
6.0	DISCUSIÓN	70
7.0	CONCLUSIONES	72
8.0	BIBLIOGRAFÍA.	73

Índice de figuras

Figura 1 Esquema del proceso de disolución de las formas farmacéuticas sólidas.....	14
Figura 2 Diagrama del Aparato 1 Canastillas según la FEUM 12ªEdición.	23
Figura 3 Estructura Clorhidrato de Metformina.....	32
Figura 4 Espectro de absorción UV de la solución amortiguadora de fosfatos.....	41
Figura 5 Espectro de absorción de Metformina (Sustancia de Referencia).....	41
Figura 6 Espectro de absorción del producto de referencia.....	42
Figura 7 Espectro de absorción UV del producto de prueba A.....	42
Figura 8 Espectro de absorción del producto de prueba B.....	43
Figura 9 Espectro de absorción del estándar de Metformina.....	44

Índice de gráficas

Gráfica 1 Regresión Lineal para determinar la linealidad del sistema.....	51
Gráfica 2 Regresión Lineal para determinar la linealidad del método para el producto de referencia Día 1.....	52
Gráfica 3 Regresión lineal para determinar linealidad del método para el producto de referencia Dia 2.....	53
Gráfica 4 Regresión lineal para determinar linealidad del método para el producto de prueba A Día 1.....	56
Gráfica 5 Regresión Lineal para determinar la linealidad del método para el producto A Día2.....	57
Gráfica 6 Regresión Lineal para determinar la linealidad del método para el producto A Día 1.....	60
Gráfica 7 Regresión Lineal para determinar linealidad del método para el producto de prueba B Día 2.....	61
Gráfica 8 Perfil de Disolución Promedio Producto de referencia.....	65
Gráfica 9 Perfil de Disolución Promedio Producto de prueba A.....	67
Gráfica 10 Perfil de Disolución Promedio Producto de prueba B.....	68
Gráfica 11 Comparación de perfiles de disolución (medicamento de prueba A vs. medicamento de referencia).....	69
Gráfica 12 Comparación de perfiles de disolución (medicamento de prueba A vs. medicamento de referencia).....	70

Índice de tablas

Tabla 1 Criterios de aceptación de la prueba de disolución.....	17
Tabla 2 Uniformidad de dosis	18
Tabla 3 Cálculo del valor de aceptación	19
Tabla 4 Pruebas de Intercambiabilidad según COFEPRIS.....	31
Tabla 5 Concentraciones de la curva patrón.....	38
Tabla 6. Tiempos de muestreo en el perfil de disolución.....	40
Tabla 7 Prueba de valoración del producto de referencia y genéricos A y B	44
Tabla 8 Variación de masa del producto de referencia.	45
Tabla 9 Variación de masa del producto de referencia.	45
Tabla 10 Variación de masa del producto Prueba B	46
Tabla 11 Resultados de control de calidad Medicamento de Referencia.....	47
Tabla 12 Resultados de control de calidad Medicamento de Prueba A.....	48
Tabla 13 Resultados de control de calidad Medicamento de Prueba B.....	49
Tabla 14 Linealidad y precisión del sistema de la Curva promedio	50
Tabla 15 Influencia del filtro	51
Tabla 16 Curva promedio de la linealidad y exactitud del método para el producto de referencia (Día 1).....	51
Tabla 17 . Curva promedio de la linealidad y exactitud del método para el producto de referencia (Día 2).....	52
Tabla 18 Repetibilidad del método para el producto de referencia (Día 1)	53
Tabla 19 Repetibilidad del método para el producto de referencia (Día 2).....	54
Tabla 20 Reproducibilidad del método para el producto de referencia	54
Tabla 21 Linealidad y exactitud del método para el producto de prueba A (Día1).....	55
Tabla 22 Linealidad y exactitud del método para el producto de prueba A (Día 2)	56
Tabla 23 . Repetibilidad del método analítico para el producto de prueba A.....	57
Tabla 24 Repetibilidad del método para el producto de prueba A (Día 2)	58
Tabla 25 Reproducibilidad del método para el producto de prueba A	58
Tabla 26 Linealidad y Exactitud del método analítico para el producto de prueba B (Día 1) ..	59
Tabla 27 Linealidad y Exactitud del método analítico para el producto de prueba B (Día 2) ..	60
Tabla 28 Repetibilidad del método analítico para el producto de prueba B (Día 1)	61
Tabla 29 Repetibilidad del método para el producto de prueba B (Día 2)	62
Tabla 30 Reproducibilidad del método para el producto de prueba B	62
Tabla 31 Resumen de la validación del método y sistema.....	63
Tabla 32 Datos para el cálculo de la eficiencia de disolución entre el producto de prueba A y el producto de referencia	64
Tabla 33 Datos para el cálculo de la eficiencia de disolución entre el producto de prueba B y el producto de referencia	64
Tabla 34 Datos del perfil de disolución para el medicamento de Referencia (% Disuelto promedio de 12 tabletas).....	65
Tabla 35 Datos del perfil de disolución en los tiempos de muestreo seleccionados para el medicamento de Prueba A.	66
Tabla 36 Datos del perfil de disolución en los tiempos de muestreo seleccionados para el medicamento de Prueba B.	67
Tabla 37 Cálculo del factor de similitud entre el medicamento de referencia y el medicamento de prueba A.....	68
Tabla 38 Cálculo del factor de similitud entre el medicamento de referencia y el medicamento de prueba B.....	69



LISTA DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.

%CV	Porcentaje del coeficiente de variación
%Dis	Porcentaje de disolución
%Diferencia	Porcentaje de diferencia
%ED	Porcentaje de Eficiencia de disolución
ERR	Porcentaje del error relativo debido a la regresión
%METF. C	Porcentaje de Metformina
%Retenido	Porcentaje retenido
°C	Grados Celsius
BCS	Sistema de Clasificación Biofarmacéutico
COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección de Riesgos Sanitarios
DE	Desviación Estandar
F₂	Factor de similitud 2
FDA	Food and Drug Administration
FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
L1	Máximo valor de aceptación permitido
LADME	Liberación, Administración, Distribución, Metabolismo y Excreción.
[MET]	Concentración de Metformina
MGA	Método General de Análisis



NOM	Norma Oficial Mexicana
Q	Prueba de disolución (Q)
QA	Cantidad disuelta en mg del producto de prueba A
QB	Cantidad disuelta en mg del producto de prueba B
QR	Cantidad disuelta en mg del producto de Referencia
VA	Valor de aceptación
λ	Longitud de onda
μg (mcg)	Microgramos
min	Minuto(s)
rpm	Revoluciones por minuto
vs	Versus, contra

|



1.0 INTRODUCCIÓN.

Los perfiles de disolución en diferentes productos farmacéuticos tienen como principales funciones, ayudar a asegurar la calidad continua de los productos y su optimización en su manufactura, formulación, escalamiento y así mismo asegurar la calidad de los productos de lote a lote.

El objetivo del presente trabajo es comparar los perfiles de disolución de dos productos genéricos (productos de prueba) con el medicamento de referencia o innovador, calcular valor de la prueba f_2 (factor de similitud) y poder determinar si estos productos son equivalentes entre sí.

Se realizaron como pruebas de control de calidad del producto como la valoración y la uniformidad de dosis de acuerdo a la monografía de las tabletas de Clorhidrato de Metformina en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) 12^a Edición. Posteriormente, se llevó a cabo la validación del sistema espectrofotométrico, utilizando la sustancia de referencia de Metformina y la validación del método analítico utilizando los productos farmacéuticos, a partir de una solución patrón con solución amortiguadora de fosfato de potasio al 0.68% pH 6.8, se realizó una serie de diluciones que estuvieran dentro del intervalo de trabajo de absorbancia de 0.1 a 1.2 a una longitud de onda de 233 nm.

Los parámetros evaluados fueron linealidad, precisión (la repetibilidad), exactitud.

Finalmente se realizaron los perfiles de disolución de cada uno de los productos utilizando el aparato 1 Canastillas, como se establece en la monografía utilizando como medio de disolución la solución amortiguadora de fosfato de potasio antes mencionada, se hacen diluciones a las muestras extraídas del vaso del disolutor y se mide su absorbancia a una longitud de onda de 233 nm.



2.0 OBJETIVOS.

2.1 Objetivo General

- Evaluar los perfiles de disolución *in vitro* mediante el cálculo de f_2 , de dos productos farmacéuticos comerciales de Clorhidrato de Metformina y evaluar si son similares.

2.2 Objetivos Específicos

- Asegurar que los dos productos farmacéuticos de prueba y el producto innovador (referencia) cumplan con las pruebas de control de calidad que establece la FEUM.
- Desarrollar y validar un método analítico que cumpla los requisitos de la NOM-177-SSA1-2013, para la evaluación de los perfiles de disolución para tabletas de 850 mg de Clorhidrato de Metformina.
- Comparar los perfiles de disolución de 2 productos farmacéuticos genéricos comerciales que contienen Metformina contra el producto farmacéutico de referencia



3.0 ANTECEDENTES

3.1 DISOLUCIÓN⁹.

Cuando un comprimido u otra forma farmacéutica sólida se introduce en un vaso con medio de disolución o en el tracto gastrointestinal, el fármaco pasa de la forma farmacéutica al medio de disolución, formando así una solución.

Cuando el comprimido es polimérico, la matriz sólida se desintegra formando un granulado, estos gránulos se disgregan y a su vez forman partículas finas. La desintegración, disgregación y la disolución pueden ocurrir de manera simultánea.

Las características físicas de una forma farmacéutica, influyen en la liberación del fármaco, un esquema del proceso de disolución, que consta de las siguientes etapas:

- 1) Humectación de la forma de dosificación.
- 2) Penetración del medio de disolución en forma de dosificación
- 3) Desintegración.
- 4) Disgregación.
- 5) Disolución del fármaco.

La humectación es la etapa donde la forma farmacéutica sólida, controla el acceso de los líquidos. La presencia de aire en el medio de disolución, genera burbujas de aire que al quedar atrapadas en los poros de la tableta impiden y disminuyen la disolución del fármaco.



Posterior a esto el comprimido se desintegra en gránulos o agregados, aquí las características de su formulación juegan un papel importante en la de penetración del medio para el proceso de disgregación. Los lubricantes hidrófobos, tales como el estearato de magnesio, retardan la tasa de penetración y por lo tanto, el proceso de disgregación.

Después de producirse la disgregación de las partículas, estas se exponen a los procesos de disolución (Figura 1).

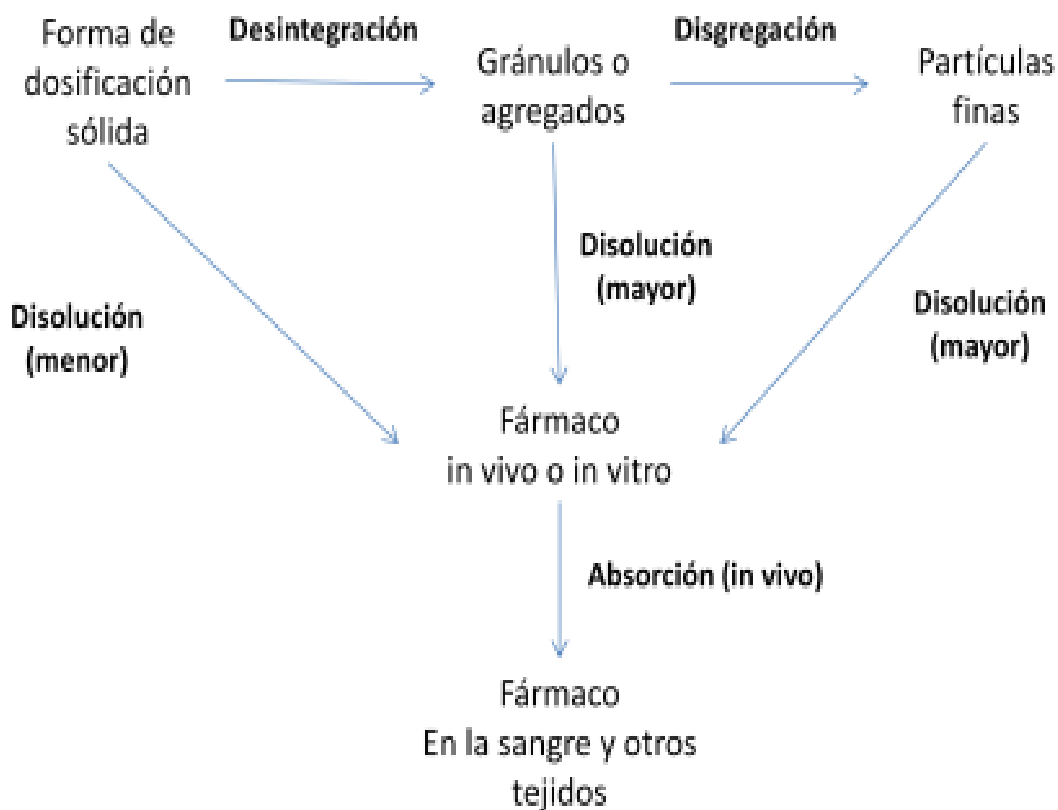


Figura 1 Esquema del proceso de disolución de las formas farmacéuticas sólidas.



3.2 Eficiencia de la disolución

La Eficiencia de Disolución (ED), se define como el porcentaje del área de un rectángulo descrito por el 100 % disuelto y el tiempo, de este modo, es posible comparar diferentes formulaciones a condición de que esta comparación sea realizada a los mismos tiempos. Por ejemplo, el índice ED (%)₃₀ indicaría que todas las comparaciones han sido efectuadas a los 30 minutos en una formulación y sólo pueden ser comparadas con el ED (%)₃₀ de otras formulaciones. El concepto de Eficiencia de la Disolución tiene ciertas ventajas, la primera es que la suma de los datos de liberación del principio activo permite una fácil comparación entre varias formulaciones. La segunda ventaja, y probablemente la más importante, es que puede ser relacionada con los datos *in vivo*. Si se supone que el grado de absorción de un fármaco *in vivo* es proporcional a la concentración del fármaco en la solución y el tiempo que esta solución está en contacto con la región del tracto gastrointestinal donde se produce la absorción, se puede ver que la ED se describe como una función de estas dos variables.

Se calcula a partir de las curvas acumulativas de fármaco disuelto, siendo necesario que se haya disuelto, como mínimo, el 90% de la dosis:



$$ED(\%) = \frac{\int_0^t y \times dt}{y_{100} \times t} \times 100\%$$

Donde y es el porcentaje de fármaco disuelto al tiempo t .

3.3 Prueba de Disolución aparente^{2,9}

La absorción de un fármaco desde una forma farmacéutica sólida (tableta) tras la administración oral depende de la liberación del principio activo, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal.

Dado que el principio activo es la materia prima, sustancias o mezclas de sustancias afines dotadas de un efecto farmacológico determinado o que, sin poseer actividad, al ser administrados al organismo la adquieren luego que sufren cambios en su estructura química, como es el caso de los pro-fármacos, es de suma importancia el que se encuentre en las cantidades deseadas y requeridas para las dosis elaboradas, por lo cual la prueba de disolución de tabletas resulta indispensable para asegurar la calidad continúa del producto del del producto y su optimización después de un cambio en manufactura, formulación, sitio de manufactura y escalamiento del proceso. Además de Asegura la calidad de lote a lote del producto farmacéutico.

El MGA 0291 Disolución de la FEUM señala. La prueba de disolución, implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual, a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba.



Además de que la calificación o evidencia documentada, de la calibración mecánica del aparato realizada por personal capacitado y entrenado para ello y con una serie de herramientas e instrumentos cuya calibración y funcionamiento sean trazables a un patrón de referencia sea nacional o internacional, mediante un certificado de calidad, o en su caso, la documentación pertinente de un laboratorio acreditado.

Esta prueba se realiza a los lotes de los medicamentos sólidos (tabletas, comprimidos y cápsulas) con fines de control de calidad, los cuales deben cumplir con el porcentaje disuelto en un período determinado de tiempo.

Para decidir si un lote cumple o no con los requisitos de la prueba, esta se puede realizar hasta en tres etapas, los criterios de aceptación para cada una de ellas se presentan con la siguiente tabla:

Tabla 1 Criterios de aceptación de la prueba de disolución

Etapa	N.º de unidades	Criterio de aceptación
S1	6	Cada unidad no es menor que $Q + 5\%$
S2	6	El promedio de 12 unidades (S1 + S2) es igual o mayor que Q y ninguna unidad es menor a $Q - 15\%$
S3	12	El promedio de 24 unidades (S1 + S2 + S3) es igual o mayor a Q , no más de 2 unidades son menores que $Q - 15\%$, y ninguna unidad es inferior a $Q - 25\%$

De acuerdo con la FEUM 12^a. Edición en el caso de perfiles de disolución no es necesario efectuar la prueba S1, S2 y S3, en el mismo perfil se corrobora que al menos se obtiene el porcentaje disuelto que se espera según la monografía del medicamento.

Para las tabletas de Clorhidrato de Metformina, se espera que al menos sea $Q = 70\%$ a los 45 minutos.



3.4 MGA 0299 UNIFORMIDAD DE DOSIS³

Para el análisis de las tabletas de Clorhidrato de Metformina se empleó el método de variación de masa ya que la dosis de la tableta tiene más de 25 mg en cada tableta y el principio activo representa más del 25% de la masa de la tableta. De acuerdo con la siguiente tabla.

Tabla 2 Uniformidad de dosis

Forma farmacéutica	Tipo	Subtipo	Dosis y proporción de fármaco	
			≥ 25 mg y ≥ 25 %	< 25 mg y < 25 %
Tabletas	Sin cubierta	---	VM	UC
	Recubiertas	Películas	VM	UC
		Otras	UC	UC
Cápsula	Rígidas	---	VM	UC
	Blandas	Suspensión, emulsión o gel	UC	UC
		Soluciones	VM	VM
Sólidos en envases de dosis única	Componente único	---	VM	VM
	Varios componentes	Solución liofilizada en envase final	VM	VM
		Otros	UC	UC
Suspensión, emulsión o gel para uso sistémico exclusivamente, envasado en envases de dosis única.		---	UC	UC
Soluciones orales envasadas en recipientes de dosis única y cápsulas blandas.		---	VM	VM
Inhalaciones envasadas en unidades de dosificación previamente medida, incluyendo las soluciones para inhalación envasadas en frasco ampula de vidrio o de plástico, destinadas para uso en nebulizadores.		---	UC	UC
Sistemas transdérmicos		---	UC	UC
Supositorios		---	UC	UC
Otros		---	UC	UC

El valor de aceptación se calculó de acuerdo con la tabla 3 y según el promedio del contenido de cada tableta con respecto al promedio de las masas individuales de las tabletas.



Tabla 3 Cálculo del valor de aceptación

Tabla 0299.2. Variables para el cálculo del valor de aceptación.

Variable	Definición	Condiciones	Valor
\bar{X}	Media de los contenidos individuales (x_1, x_2, \dots, x_n) expresados como el porcentaje de la cantidad declarada.		
$x_i = x_1, x_2, \dots, x_n$	Contenido individual de las unidades probadas, expresado como el porcentaje de la cantidad declarada.		
n	Tamaño de la muestra (número de unidades en una muestra).		
k	Constante de Aceptabilidad.	Si $n = 10$, entonces $k =$ Si $n = 30$, entonces $k =$	2.4 2.0
s (DE)	Desviación estándar de la muestra.		$DE = \sqrt{\frac{\sum(x_i - \bar{X})^2}{n - 1}}$
CV	Coficiente de variación (la desviación estándar de la muestra expresada como un porcentaje de la media).		$(100 S)/\bar{X}$
M (caso 1) a aplicar cuando $T \leq 101.5T$	Valor de referencia.	Si $98.5 \% \leq \bar{X} \leq 101.5 \%$, entonces Si $\bar{X} < 98.5 \%$, entonces Si $\bar{X} > 101.5 \%$, entonces	$M = \bar{X}$ ($VA = ks$) $M = 98.5 \%$ ($VA = 98.5 - \bar{X} + ks$) $M = 101.5 \%$ ($VA = \bar{X} - 101.5 + ks$)
M (caso 2) a aplicar cuando $T > 101.5$	Valor de referencia.	Si $98.5 \% \leq \bar{X} \leq T$, entonces Si $\bar{X} < 98.5 \%$, entonces Si $\bar{X} > T$, entonces	$M = \bar{X}$ ($VA = ks$) $M = 98.5 \%$ ($VA = 98.5 - \bar{X} + ks$) $M = T \%$ ($VA = \bar{X} - T + ks$)
Valor de aceptación (VA)			Fórmula general: $ M - \bar{X} + ks$ (Los cálculos especificados anteriormente son para los distintos casos).
$L1$	Máximo valor de aceptación permitido en porcentaje.		$L1 = 15.0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.
$L2$	Máximo intervalo permitido para la desviación de cada unidad de dosificación probada a partir del valor calculado de M .	En el lado del valor menor, ningún resultado de unidad de dosificación puede ser menor que $[1 - (0.01)(L2)] M$, mientras que en el lado del valor superior ningún resultado de unidad de dosificación puede ser mayor que $[1 + (0.01)(L2)] M$. (Esto está basado en un valor de $L2$ de 25.0).	$L2 = 25.0$ a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual.
T	Valor deseado en el momento de la fabricación. Para los efectos de esta Farmacopea, a menos que se especifique algo diferente en la monografía individual, T es 100 % y para los efectos de fabricación, T es el valor asignado del fármaco, aprobado por el fabricante, en el momento de la fabricación.		



3.5 Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud⁷

El factor de diferencia f_1 calcula el porcentaje diferencial entre las dos curvas a cada tiempo, y es una medida relativa del error entre dos curvas. Se calcula según la fórmula⁵:

$$f_1 = \left\{ \frac{\left(\sum_1^n |R_t - T_t| \right)}{\sum_1^n (R_t)} \right\} 100$$

El factor de f_2 o de similitud, es una transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de los errores, y es una medida de la semejanza en el porcentaje de disolución entre dos curvas.

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \left(\frac{1}{n} \right) \left(\sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right)^{-0.5} 100 \right\}$$

Para asegurar similitud o equivalencia entre dos curvas, los valores de f_1 deben ser menores a 15 (0 a 15), y los de f_2 , mayores a 50 (50 a 100).



3.6 Aparato I (Canastillas)²

Aparato 1. Consta de un baño de agua o en su caso chaquetas de calentamiento y de seis unidades de prueba, donde cada una está constituida por:

- Un vaso cilíndrico de fondo semiesférico, con tapa.
- Un eje transmisor.
- Un regulador de velocidad de rotación.
- Una canastilla

El vaso debe ser de vidrio o de otro material inerte y transparente. De forma cilíndrica y de fondo semiesférico, de 160 a 210 mm de alto y de 98 a 106 mm de diámetro interno, con capacidad para 1 000 mL.

La tapa debe estar ajustada para retardar la evaporación y permitir la inserción de un termómetro, así como la toma de la muestra. El vaso debe estar firmemente ajustado, sumergido en el baño de agua, el cual debe mantener la temperatura del medio de disolución a 37 ± 0.5 °C.

El aparato debe permitir la visualización del desarrollo de la prueba.

Eje transmisor. Debe ser de acero inoxidable tipo 316 y girar suavemente, sin bamboleo, de 6.3 a 6.5 mm o de 9.4 a 10.1 mm de diámetro. Debe estar colocado en el centro del vaso, de tal manera que no quede a más de 2.0 mm de cualquier punto del eje vertical del vaso.

Regulador de velocidad de rotación. La velocidad debe ser constante tal como está indicado en la monografía del producto.



Canastilla. Consta de dos partes: la parte superior y la parte inferior.

En la parte superior de la canastilla está conectada al eje transmisor es de acero inoxidable tipo 316, con un orificio de salida de 2.0 ± 0.5 mm de diámetro; se ajusta a la parte inferior por medio de 3 grapas o de un empaque para permitir que se coloque la muestra en el interior de la canastilla y la sostenga firmemente, permitiendo que gire en forma concéntrica al eje del vaso durante la rotación⁴.

La parte inferior está conformada por un cilindro de acero inoxidable tipo 316, soldado, de 37.0 ± 3 mm de alto por 22.2 ± 1.0 mm de diámetro externo del tamiz, con un borde angosto de hoja de metal alrededor de la tapa, de 5.1 ± 0.5 mm de ancho, de malla número 40 (figura 3).

La distancia entre el fondo del vaso y el fondo de la canastilla debe mantenerse constante a 25 ± 2.0 mm durante la prueba.

Existen además canastillas con un recubrimiento de oro de $2.5 \mu\text{m}$ de espesor.

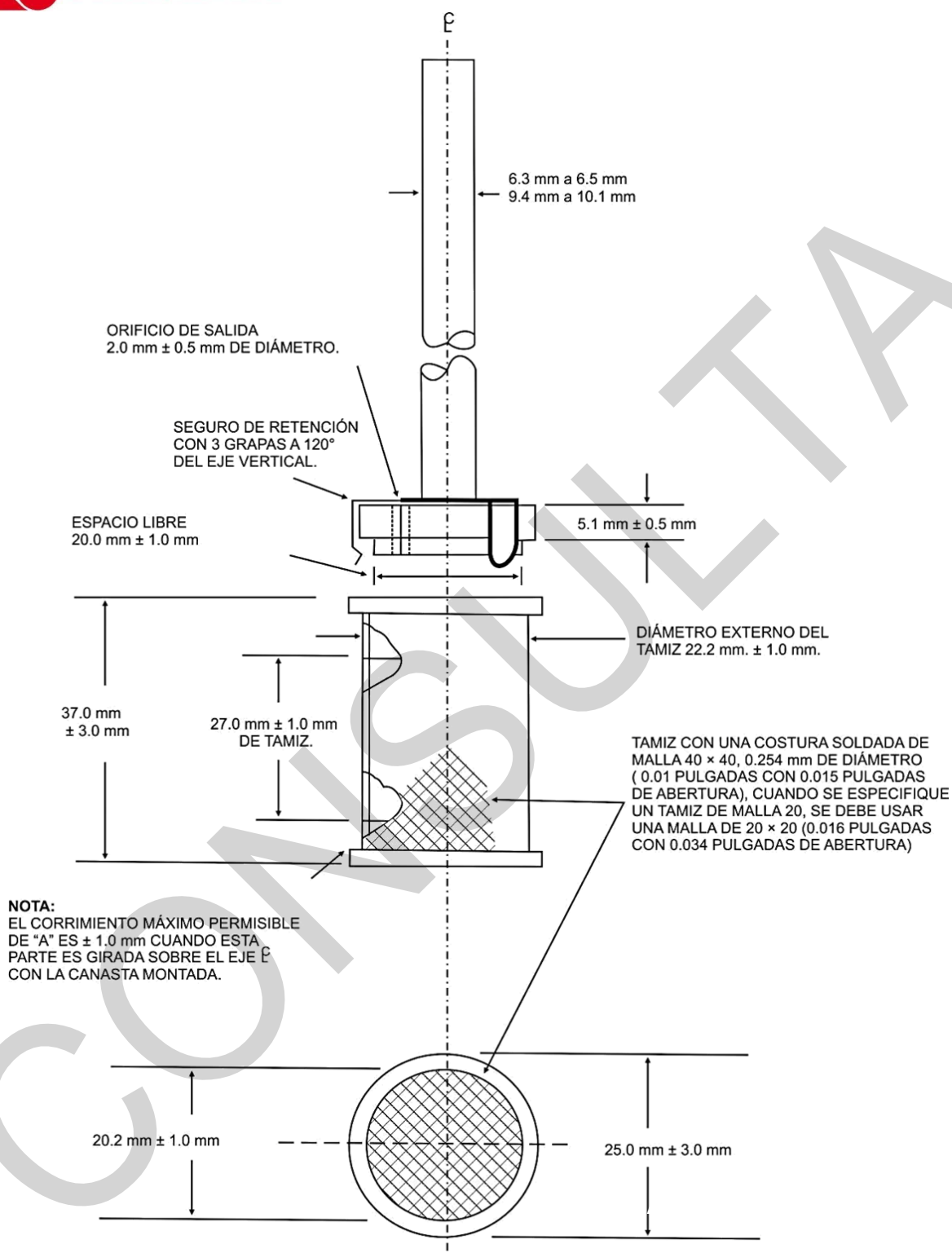


Figura 2 Diagrama del Aparato 1 Canastillas según la FEUM 12ª Edición.



3.7 Factores que afectan la absorción del fármaco¹⁰

La absorción es el paso del fármaco a través de diversas membranas desde su sitio de administración hasta la circulación sistémica; básicamente depende de los siguientes factores:

- Físicoquímicos: polimorfismo, pKa, liposolubilidad, forma y tamaño de la molécula, estabilidad, distribución de carga, viscosidad, pH del medio entre otros.
- Biológicos: permeabilidad de la membrana, superficie de absorción, presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal, trastornos fisiológicos, etc.

3.8 Factores que afectan la velocidad de disolución¹⁰

La disolución es el proceso por el cual una sustancia sólida interactúa con un disolvente para producir una solución. La velocidad a la que se efectúa dicho proceso puede ser modificada por:

- a) Factores relacionados con las propiedades físicoquímicas del fármaco.
 - Solubilidad: la solubilidad acuosa del principio activo determina la velocidad de disolución.
 - Tamaño de partícula: la velocidad de disolución se favorece con el aumento en el área superficial expuesta al medio, lo que se logra con la reducción del tamaño de la partícula.
 - Estado cristalino: se ha observado que las características del activo en fase sólida como la cristalinidad, la hidratación, la estructura polimórfica, etc., tienen influencia significativa.
 - Estado químico: es posible alterar la solubilidad de un compuesto mediante la formación de sales ya que en



general las sales orgánicas son más solubles en agua que su correspondiente molécula no ionizada. En el caso de moléculas que carecen de grupos ionizables, la forma química y en consecuencia la solubilidad, pueden ser modificadas adicionando una molécula orgánica con un grupo funcional reactivo.

b) Factores relacionados con la forma farmacéutica.

- Método de fabricación: los diferentes métodos de manufactura (compresión directa, granulación vía seca y granulación vía húmeda) influyen sobre la dureza y la porosidad de las tabletas.
- Fuerza de compresión: a medida que la fuerza de compresión aumenta, la superficie de contacto entre las partículas es mayor, lo cual provoca que la porosidad de la tableta sea baja. Dado que los poros son una vía de entrada del agua hacia el interior del comprimido, la disminución de la porosidad implica una reducción en la velocidad de disgregación y por consiguiente, en la velocidad de disolución del principio activo.
- Formulación: Los excipientes necesarios para elaborar tabletas pueden tener un papel fundamental sobre la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de un fármaco. Esta influencia es mayor cuando la dosis del principio activo contenida en el medicamento es baja y su absorción es pobre. Los excipientes que pueden afectar la velocidad de disolución son diluyentes, aglutinantes, desintegrantes y lubricantes.



3.9 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS)⁵

La disolución del fármaco contenido en una forma farmacéutica depende considerablemente de la solubilidad intrínseca del principio activo; mientras que, la absorción en el tracto gastrointestinal depende de la permeabilidad del fármaco. Por otra parte, la velocidad de disolución está ligada a las características biofarmacéuticas del fármaco, y puede ser afectada por la presencia de ciertos excipientes que modifiquen el tránsito intestinal o la permeabilidad de la membrana.

De acuerdo con los principios de solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución, el sistema de clasificación biofarmacéutico (BCS) puede ser usado para establecer las especificaciones de las pruebas de disolución y predecir el comportamiento *in vivo* de un fármaco.⁸

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutico considera factores fisiológicos del tracto gastrointestinal como pH, volumen del fluido gástrico, tiempo de tránsito intestinal vaciamiento gástrico, y permeabilidad; agrupa los fármacos en:

Clase I: Alta solubilidad- Alta Permeabilidad

Clase II: Baja solubilidad- Alta permeabilidad

Clase III: Alta solubilidad - Baja permeabilidad

Clase IV: Baja solubilidad - Baja permeabilidad



De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, un fármaco es de alta solubilidad cuando la relación entre la dosis más alta y la solubilidad es menor a 250 mL a 37°C en un rango de pH de 1.2 a 6.8. Asimismo, un principio activo es de alta permeabilidad cuando se absorbe el 85 % o más¹³.

Con base en la velocidad de disolución del fármaco, las formas farmacéuticas pueden ser consideradas de muy rápida y rápida disolución.

Un producto farmacéutico se considera de muy rápida disolución cuando no menos del 85 % de la cantidad de principio activo indicada en el marbete se disuelve en 15 minutos o menos en el aparato I a 100 r.p.m. o en el aparato II a 75 r.p.m. en un volumen de no más de 900 mL de cada uno de los siguientes medios: solución de HCl pH 1.2, solución amortiguadora de acetatos pH 4.5 y solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8.

Si no menos del 85 % del fármaco se disuelve en 30 minutos en las condiciones ya mencionadas, se considera de rápida disolución.

Actualmente, se ha establecido que los productos de liberación inmediata incluidos en la clase I del BCS y que son de rápida disolución pueden ser considerados para la exención de una prueba de biodisponibilidad *in vivo*.

Cabe mencionar que, aunque la Relación de Especialidades Farmacéuticas Susceptibles de Incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos⁷ establece que para demostrar la intercambiabilidad del Metronidazol se requiere un estudio de bioequivalencia, el fármaco pertenece a la clase I del BCS.



3.10 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013.

Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable.⁸

El propósito de la Norma es establecer los criterios y requisitos que deben cumplir las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos. Para la determinación de los perfiles de disolución, en el apartado 7 recomienda:

Para la validación del método analítico para cuantificar el estándar de referencia se toman en cuenta los siguientes parámetros:

- Linealidad. Preparar una curva, por duplicado, al menos con 5 puntos de concentración, sin incluir el punto cero. $r > 0.99$. Error relativo debido a la regresión no mayor que el 2%.

- Precisión. Con los datos de linealidad del sistema calcular el CV% del factor de respuesta.
- CV% del factor de respuesta menor o igual al 2%.
- Influencia del filtro. Determinar que no exista adherencia del fármaco al filtro. La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%.

Parámetros de validación con el medicamento de referencia y de prueba.

- Linealidad. El método debe demostrar una linealidad con al menos 5 puntos (que incluya los puntos extremos excepto el cero) por triplicado, con un coeficiente de regresión mayor o igual que 0.99 y un error relativo debido a la



regresión no mayor que el 3%.

- Exactitud. Calcular el promedio del porcentaje de la recuperación de los datos de linealidad, el cual no debe variar en más del 3% con respecto a la cantidad nominal en cada punto.

Precisión.

- Repetibilidad. Con los datos de exactitud del método, calcular el CV% del porcentaje cuantificado.
- El CV% del porcentaje cuantificado debe ser menor o igual al 3%
- Reproducibilidad. En caso de que participen dos o más analistas evaluar su efecto en la precisión del método. Para cada condición de interés analizar, como indica el método propuesto, una muestra homogénea de la disolución del producto, por triplicado y calcular el porcentaje cuantificado.
- El CV% global, del porcentaje cuantificado, debe ser menor o igual al 3%.
- Selectividad. Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante otros componentes de la muestra, cualquier interferencia no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud ¹⁰.

Realizar los perfiles de disolución con 12 unidades, tanto del medicamento de prueba como del de referencia, en las mismas condiciones experimentales.

Para cada perfil de disolución, seleccionar por lo menos cinco tiempos de muestreo (excepto el tiempo cero) que permitan caracterizar apropiadamente la curva ascendente y la fase de meseta. Únicamente dos puntos estarán en la meseta de la curva y los otros tres distribuidos entre la fase ascendente y de inflexión.

Cuando el 85% del fármaco se disuelve en un tiempo menor o igual a 15 minutos, no es necesario caracterizar la curva ascendente, pero los tiempos de muestreo deben estar suficientemente espaciados a lo largo del perfil de disolución.

El volumen extraído puede o no reemplazarse. Cuando no se reemplace el volumen, no se debe extraer más del 10% del medio de disolución. En cualquier caso, para el cálculo de



porcentaje disuelto se debe considerar el volumen de la alícuota y la cantidad extraída en cada muestreo.

El porcentaje disuelto debe calcularse con respecto a la dosis nominal del fármaco.

Graficar los porcentajes disueltos promedio y los de cada unidad de dosificación contra el tiempo.

Si el coeficiente de variación del porcentaje disuelto es menor o igual que el 20% para el primer tiempo de muestreo y menor o igual que el 10% para los tiempos subsecuentes, se compararán los perfiles de disolución usando el factor de similitud (f_2) definido en la siguiente ecuación:

$$f_2 = 50 \text{ Log } \left\{ \frac{[1 + (1/n) \sum (Rt - Pt)^2]^{-0.5} \times 100}{100} \right\}$$

n = número de tiempos de muestreo

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

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

Un factor de similitud entre 50 y 100 indican que los perfiles de disolución son similares.

3.11 Pruebas de intercambiabilidad según COFEPRIS.¹

Los criterios que toma en cuenta la COFEPRIS son más amplios, ya que no solo toma en cuenta al sistema SCB, si no otros criterios. En la Tabla 4, se describen dichos criterios para asignar el tipo de prueba de intercambiabilidad para un determinado medicamento. En caso de no existir información suficiente de un medicamento, debidamente acreditada en publicaciones internacionales, se deberá en todos los casos realizar la prueba de Bioequivalencia (*in vivo*).

Las pruebas para demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos se deben llevar a cabo según lo establecido en la Norma Oficial Mexicana NOM-177- SSA1-2013, que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y a los cuales deben sujetarse los terceros autorizados que realicen la prueba, vigente.



Tabla 4 Pruebas de Intercambiabilidad según COFEPRIS

CRITERIO	DESCRIPCIÓN DEL CRITERIO	TIPO DE PRUEBA	CARACTERÍSTICAS DE LOS MEDICAMENTOS.
I	Medicamentos que no requieren someterse a pruebas de disolución o de bioequivalencia.	A	Esta prueba aplica a soluciones acuosas de uso parenteral, gases, tópicos de uso no sistémico, medicamentos para inhalación cuyo tamaño de partícula sea igual al innovador.
II	Medicamentos sólidos orales, que deberán someterse a pruebas de perfil de disolución y exentar la de bioequivalencia siempre y cuando demuestren tener una alta solubilidad.	B	Esta prueba aplicará para medicamentos sólidos orales de rápida liberación, que aparecen en el catálogo de medicamentos genéricos, donde se señala el producto de referencia designado.
III	Medicamentos que deberán ser sometidos a pruebas de bioequivalencia.	C	<p>Para designar los medicamentos para esta prueba se seguirán 5 criterios:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Forma farmacéutica (liberación inmediata, modificada, rectales, vaginales, transdérmicas, en suspensión emulsión o combinación de activos) 2) Margen terapéutico estrecho. Que la concentración terapéutica y toxica se encuentren cercanas. 3) Grupo terapéutico. (Antibiótico, hormonal, antineoplásico, cardiotónico, antiepiléptico, inmunosupresor, virostático, e hipoglucemiante.) 4) Farmacocinética. No lineal, baja absorción, alto metabolismo del primer paso, vías metabólicas combinadas. 5) Físicoquímica. Baja solubilidad, con polimorfismo o altamente inestable.



3.12 Propiedades de Metformina¹²

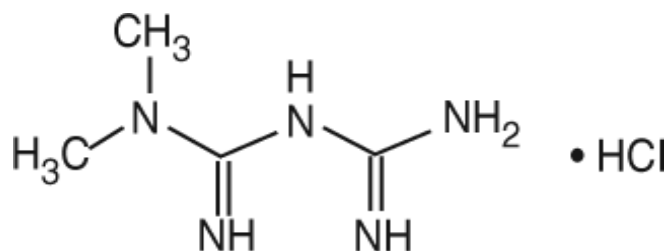


Figura 3 Estructura Clorhidrato de Metformina

- Nombre IUPAC: 3-(diaminometiliden)-1,1-dimetilguanidina.
- Fórmula condensada C₄H₁₁N₅
- Peso molecular: 129.64 g/mol, 165,63 g/mol (Clorhidrato).
- pKa: 12.4
- Descripción: Cristales blancos. ⁽¹²⁾

Propiedades físicas

- Densidad: 1.41 g/cm³
- P. Ebullición 97 °C (207 ° F)
- Solubilidad en agua 0.285 mg/mL (20°C) ¹².

**Clasificación biofarmacéutica¹²:**

Metformina es un fármaco de clase III (alta solubilidad- baja permeabilidad). La absorción *in vivo* de Metformina depende de la permeabilidad y no tanto de la liberación del fármaco, biofarmacéuticamente es muy probable que los productos farmacéuticos sean bioequivalentes si sus perfiles de disolución *in vitro* son similares.

Indicaciones terapéuticas⁴:

Metformina está indicado en la diabetes mellitus tipo 2 (diabetes mellitus no insulino-dependiente) que curse con obesidad exógena, en quienes se haya presentado falla primaria y secundaria a la restricción calórica y al ejercicio y/o a la administración de hipoglucemiantes orales.

Metformina se toma solo o en combinación con sulfonilureas u otros hipoglucemiantes orales, obteniendo un mejor control glucémico y mejorando la concentración lipídica en los pacientes que responden pobremente al control con dieta o hipoglucemiantes solos. Ya que el mecanismo de acción de metformina no estimula la liberación de insulina a partir de las células beta del páncreas, puede utilizarse también en combinación con la administración exógena de insulina en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con hipoglucemiantes orales.

La utilización de la combinación de insulina-metformina ha proporcionado un buen control de la glucemia, disminuyendo los requerimientos de insulina.

Existen estudios en los que se ha comprobado que las pacientes con poliquistosis ovárica, también conocida como síndrome de ovarios poliquísticos, cursan con resistencia a la insulina, por lo que metformina también se ha utilizado como parte del tratamiento de esta enfermedad.



Farmacodinamia^{6,12}.

La biguanida metformina (dimetilbiguanida) fue introducida a la práctica clínica en 1957 como un agente antihiper glucemiante oral.

La metformina y otros agentes del tipo biguanida como fenformina y buformina son estructuralmente parecidos a la guanidina; esta es una sustancia activa contenida en las lilas francesas (*Galega officinalis*) que se utilizó como remedio oficial en Europa para el tratamiento de la diabetes.

La metformina, sin embargo, difiere en su estructura química y perfil farmacológico, tanto de fenformina como de buformina. Aunque la metformina ha sido utilizada por más de 30 años, su mecanismo de acción aún no está plenamente esclarecido.

Los estudios farmacológicos muestran que al parecer actúa favoreciendo la sensibilidad de receptores celulares periféricos y hepáticos a la insulina, además de retardar la absorción de glucosa a nivel gastrointestinal.

La metformina tiene un efecto benéfico en comparación con otras biguanidas, ya que no incrementa los niveles plasmáticos de insulina e incluso reduce la hiperinsulinemia.

Su efecto antihiper glucemiante es principalmente debido a su mecanismo de acción en sitios extra pancreáticos, potencializando los efectos metabólicos de la insulina en los tejidos periféricos. Esto resulta en un transporte incrementado de la glucosa al interior de la célula, un aumento de la oxidación de la glucosa y un incremento en la incorporación del glucógeno.

La evidente mejoría en la disposición de la glucosa inducida por metformina se atribuye principalmente al incremento del metabolismo no oxidativo de la glucosa. En estudios con metformina a dosis de 1.000 a 2.550 mg/día por períodos hasta de 12 semanas en pacientes diabéticos y no diabéticos, se demostró aumento en la disposición de la glucosa.

El metabolismo no oxidativo incluye la formación del glucógeno, la



conversión de glucosa a lactato y la incorporación de la glucosa dentro de los triglicéridos.

Farmacocinética^{6,12}.

La absorción de metformina después de su ingestión oral es lenta e incompleta a nivel gastrointestinal, en especial en el intestino delgado, donde se calcula que se logra 6 h después de su administración en ausencia de alimentos, en presencia de alimentos, se retrasa un poco más (concentración máxima del 40%), ya que disminuye su área de absorción (área bajo la curva concentración/tiempo del 25%).

Tiene una biodisponibilidad del 50% al 60%. La metformina se distribuye rápidamente y tiene un volumen de distribución promedio de 654 ± 358 mililitros seguido de una dosis oral de 850 mg. Los principales sitios de concentración y acumulación son la mucosa intestinal y las glándulas salivales.

La metformina no se une a proteínas y no es metabolizada. Su vida media plasmática es de 6.2 h en promedio, con una vida media inicial de 1.7 a 3 h y con una vida media de eliminación final de 9 a 17 h, su concentración plasmática en su estado activo es de aproximadamente 1 a 2 mcg/ml (6.04 a 12.08 mmol/l), su eliminación es por vía renal principalmente.

Hasta el 90% de la dosis administrada se excreta sin cambios por la orina y su depuración a nivel renal es de 450 a 513 ml/min; por heces se elimina hasta el 30% de la dosis administrada.¹³

En pacientes con diálisis y hemodiálisis con una depuración renal de 170 ml/min, se previene la acumulación de metformina¹³.



4.0 METODOLOGÍA.

4.1 Muestras.

- Medicamento de Referencia: Dabex Metformina 850 mg.
Caja con 30 tabletas. Lote M51793. Laboratorios Merck S.A. de C.V.
Por especificación de COFEPRIS.
- Medicamento de Prueba A: Metformina AMSA 850 mg.
Frasco con 30 tabletas. Lote 015F045. Laboratorios Pisa S.A. de CV.
- Medicamento de Prueba B: SETEBAID Metformina 850 mg.
Caja con 30 tabletas. Lote 1507124. Laboratorios BEST S.A. de CV.

4.2 Reactivos

- Clorhidrato de Metformina. Estándar de Referencia (82% de pureza).
- Fosfato monobásico de Potasio (KH_2PO_4) (Productos Químicos Monterrey, 35842)
- Fosfato dibásico de Potasio grado analítico
- Hidróxido de Sodio(NaOH) (Reactivos Químicos Meyer Lote L1013496)
- Ácido Fosfórico al 98% , (Mallinckrott AR)
- Membranas de celulosa 0.45 micrómetros
- Agua destilada (pH=6.6 -7.0)
- Agua desionizada (Milly Q).

4.3 Materiales.

- Matraces volumétricos de 10, 20, 25, 50, 100 mL
- Vasos de precipitados de 25, 50, 100, 250 mL
- Probeta de plástico de 1000 ml
- Tubos de ensayo de 13X100 mm
- Espátula
- Pinzas de metal
- Nave de pesado
- Jeringas de plástico de 10 mL
- Filtros de teflón de 0. 45 μm
- Puntas para pipeta automática de 1000 y 5000 μL



- Pipeta automática de 1 0 0 0 y 5000 μ L
- Dispensador de agua.

4.4 Equipos.

- Balanza analítica Sartorius Praxum
- Potenciómetro pH 210, Hanna Instruments.
- Sonificador Transsonic 700/H
- Termómetro calibrado Evolution 60
- Cronómetro
- Espectrofotómetro Thermo Scientific
- Disolutor TDT 08L (Calificado 16OCT15)

4.5 Procedimiento

4.5.1 Pruebas de Control Farmacéutico

4.5.1.1. Valoración según la FEUM

- I. Preparación de la Referencia: Preparar una solución con la sustancia de referencia de Clorhidrato de Metformina con una concentración aproximada de 10mcg/mL de Metformina en agua.
- II. Preparación de la Muestra: Pesar no menos de 20 tabletas, calcular su peso promedio, triturar hasta polvo fino.
Pesar el equivalente a 100mg de clorhidrato de metformina, llevar a un volumen de 100 mL con agua, Agitar la disolución.
Filtrar desechando los primeros 20mL.
Diluir 10mL del filtrado a 100 mL con agua y tomar una alícuota de 10mL a su vez diluirla a 100 mL con agua.
Leer a 233 nm por espectrofotometría UV. (FEUM 12^a Edición)



4.5.1.2 Uniformidad de Dosis

Variación de Masa: Pesar 10 tabletas individualmente y el porcentaje individual de clorhidrato de metformina que contiene cada tableta utilizando el valor de la valoración.

4.5.2 Validación del sistema.

- i. Se realizaron por duplicado curvas patrón a partir de una solución stock de concentración de 1000 μ g/mL, a partir de Clorhidrato de Metformina estándar de referencia.

A partir de esta solución se preparó una curva patrón de 1,3,5,10 y 15 mcg/mL, estas concentraciones de la curva patrón fueron seleccionadas ya que cumplen con el intervalo de trabajo espectrofotométrico que va del 0.1 a 1.3 unidades de absorbancia.

Tabla 5 Concentraciones de la curva patrón

Solución	[MET] μ g/mL	Volumen final	Alícuota (μ L)	Origen alícuota
1	1.0	10	10.0	De la disolución Stock se toman 10 microlitros y se lleva a un volumen de 10 mL
2	3.0	10	30.0	De la solución 1 se toman 30 microlitros y se lleva a un volumen de 10 mL
3	5.0	10	50.0	De la solución 1 se toman 50 microlitros y se lleva a un volumen de 10 mL
4	10.0	10	100.0	De la solución 1 se toman 100 microlitros y se lleva a un volumen de 10 mL
5	15.0	10	150.0	De la solución 1 se toman 150 microlitros y se lleva a un volumen de 10 mL



- I. Se utilizó como técnica analítica Espectrofotometría UV a una longitud de onda de 233 nm. Utilizando como parámetros estadísticos ERR, Factor Respuesta. (NOM-177-SSA1-2013)
- II. Además, se validará la influencia del filtro de acuerdo a la NOM-177-SSA1-2013.

4.5.3 Validación del método analítico

- Se realizaron por triplicado curvas patrón a partir de una solución stock de concentración de 1000µg/mL de Metformina.
- Posteriormente se leen las absorbancias por espectrofotometría UV a una longitud de onda de 233 nm.(NOM-177-SSA1-2013)

4.5.4 Perfil de disolución

- A temperatura constante de 37.0°C a una velocidad de agitación de 100 rpm con aparato 1 Canastillas. Medio de disolución: solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 0.05M.

En cada tiempo de muestreo se toma una alícuota de 3 mL y se deposita en un tubo de ensayo. Los intervalos de muestreo fueron a los 5,10,15,20,30 y 45 minutos. Para cada tiempo de muestreo se realiza una dilución para que la absorbancia encaje en el intervalo de trabajo, la siguiente tabla muestra los factores de dilución a cada tiempo de muestreo.



Tabla 6. Tiempos de muestreo en el perfil de disolución

Tiempo de muestreo (min)	Factor de dilución (mL)
5	20
10	20
15	25
20	50
30	50
45	50

- 5 Hacer una curva estándar para cada uno de los días del perfil, Leer las absorbancias a 233 nm. (FEUM 12^a Edición)



5.0 RESULTADOS

5.1 Especificidad

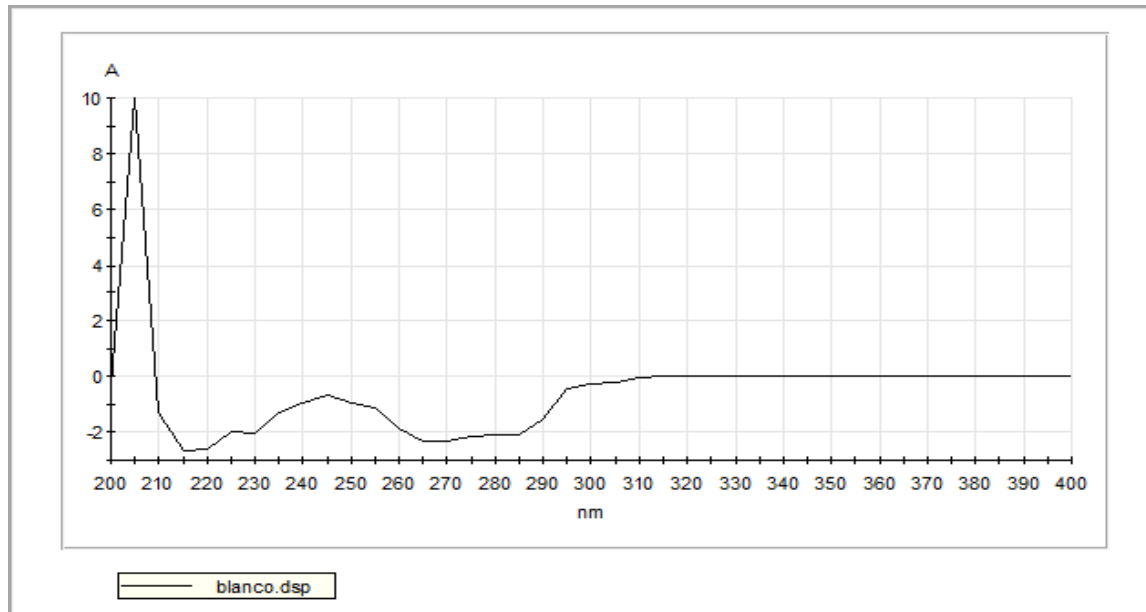


Figura 4 Espectro de absorción UV de la solución amortiguadora de fosfatos

5.2 Selectividad

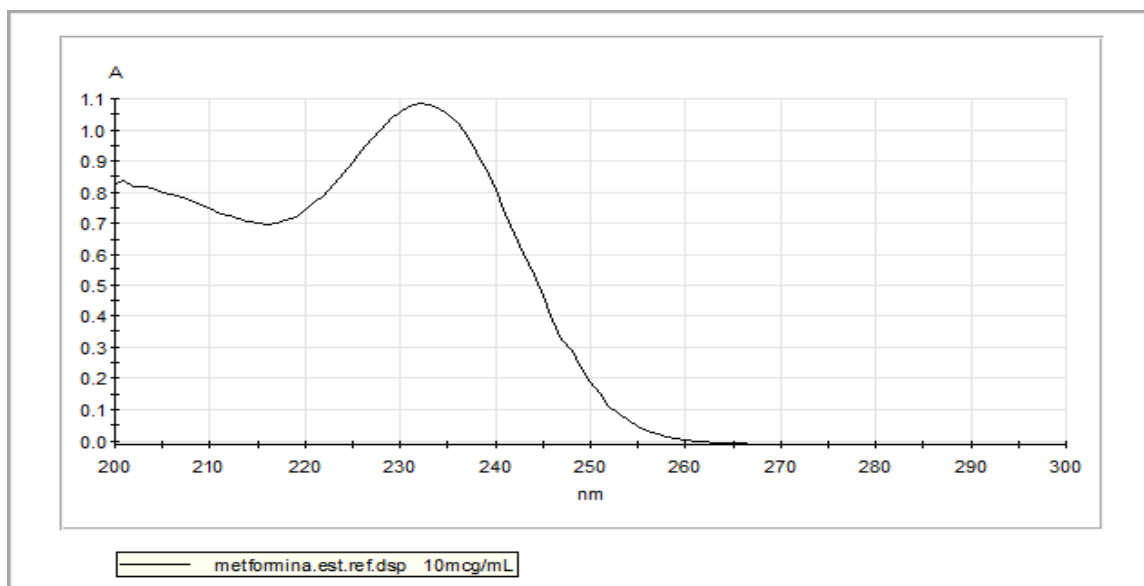


Figura 5 Espectro de absorción de Metformina (Sustancia de Referencia)

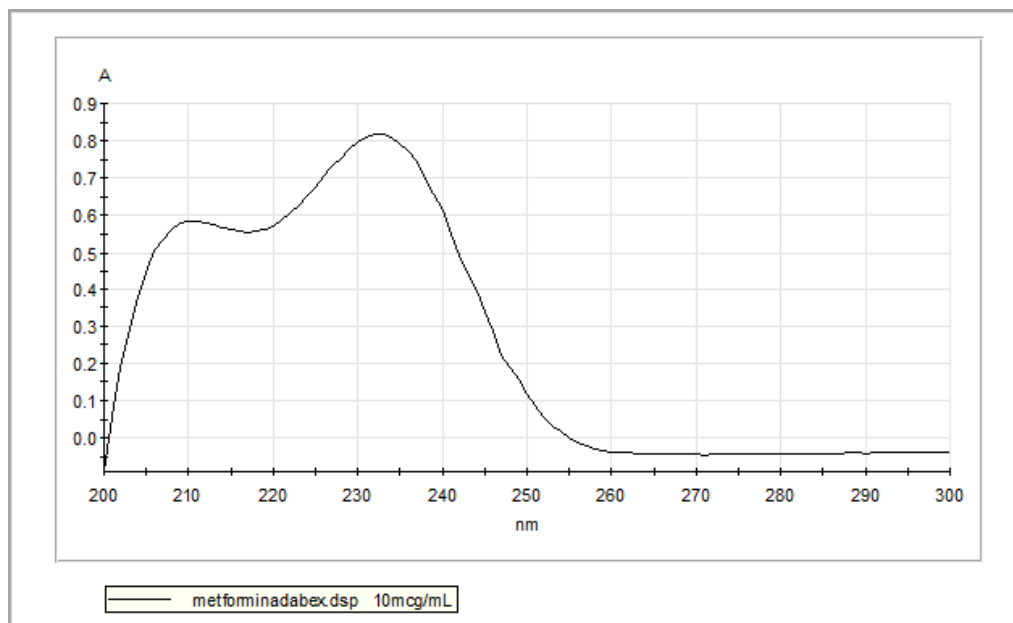


Figura 6 Espectro de absorción del producto de referencia

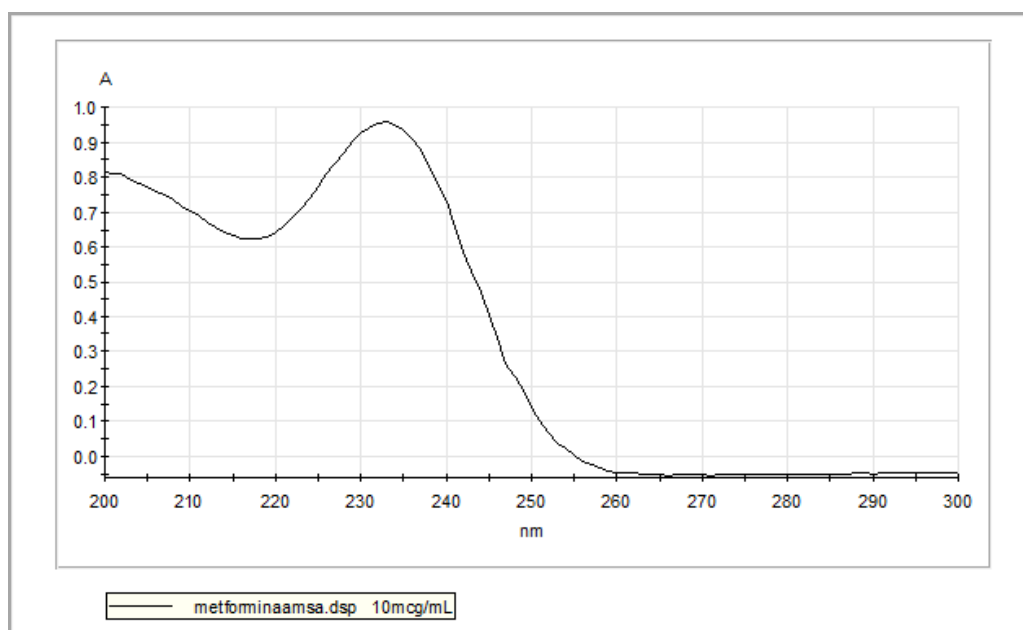


Figura 7 Espectro de absorción UV del producto de prueba A

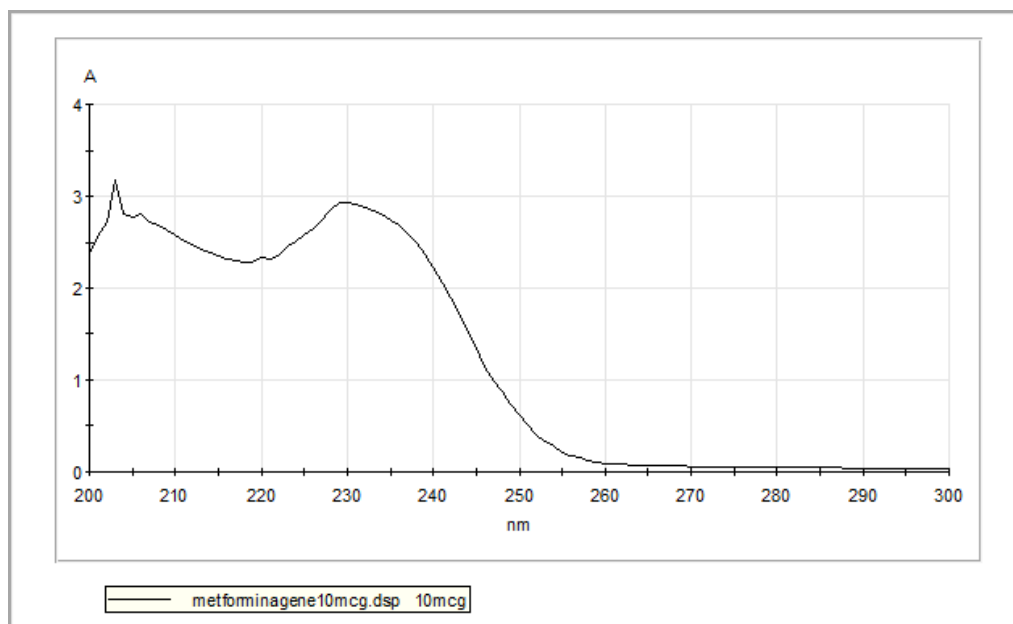


Figura 8 Espectro de absorción del producto de prueba B



5.3 Pruebas de Control Farmacéutico

5.3.1 Identidad

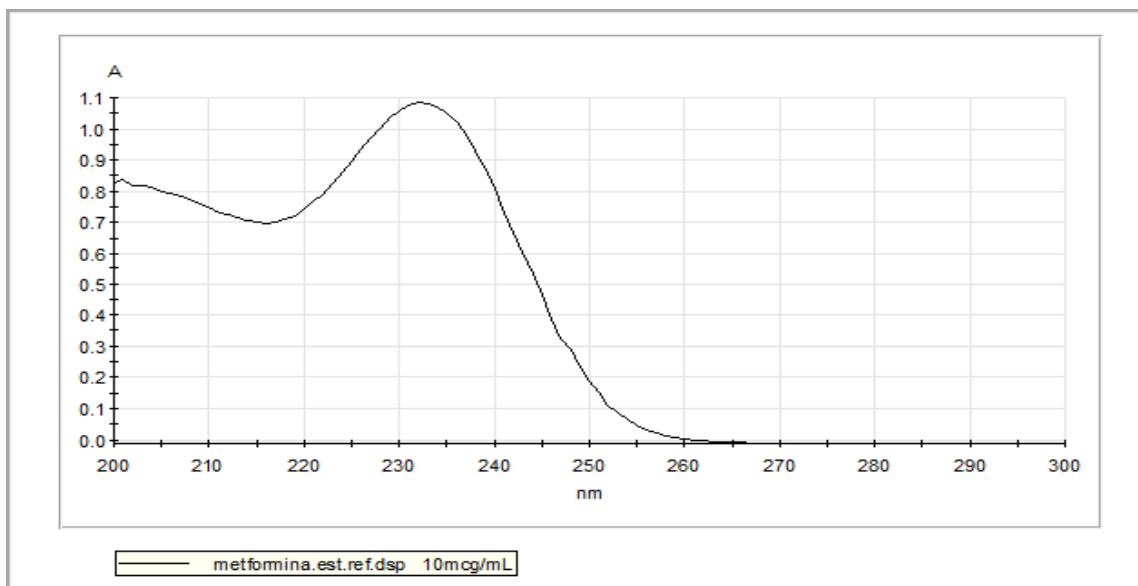


Figura 9 Espectro de absorción del estándar de Metformina

5.3.2 Valoración

Tabla 7 Prueba de valoración del producto de referencia y genéricos A y B

Medicamento	Peso Promedio de Clorhidrato de Metformina presente en las tabletas (mg)	%Metformina Promedio	DE	%CV
Referencia	886.7	97.9	1.27	1.3
Prueba A	989.1	97.4	2.33	2.4
Prueba B	992.6	100.1	0.92	0.9



5.3.3 Uniformidad de dosis (Variación de Masa)

Tabla 8 Variación de masa del producto de referencia.

% Metformina clorh. Valoración		97.9
Dosis de la tableta		850
K	2.4	%Metf. Clor/ tableta
VA	2.76	
Tableta	Peso mg	
1	881.5	101.5
2	897.3	103.3
3	885	101.9
4	884	101.8
5	900.4	103.7
6	893.4	102.9
7	882.6	101.7
8	900.6	103.7
9	884.1	101.8
10	879.6	101.3
Promedio	888.9	102.4
DE	8.19	0.94
%CV	0.92	0.92

Tabla 9 Variación de masa del producto de referencia.

% Met clorh. Valoración		97.4
Dosis de la tableta		850
K		2.4
VA		4.20
Tableta	Peso (mg)	%Metformina Clor/ tableta
1	964.1	110.5
2	958.4	109.8
3	998	114.4
4	983.8	112.7
5	993	113.8
6	980.1	112.3
7	980.8	112.4
8	970.7	111.2
9	984.8	112.8
10	965.1	110.6
Promedio	977.9	112.1
DE	12.97	1.49
%CV	1.33	1.33



Tabla 10 Variación de masa del producto Prueba B

% Metformina clorh. Valoración		100.1
Dosis de la tableta		850
K		2.4
VA		1.46
Tableta	Peso(mg)	%Metf. Clor/ tableta
1	998	117.5
2	988.1	116.4
3	997.3	117.4
4	994.6	117.1
5	994.3	117.1
6	988.1	116.4
7	985.8	116.1
8	1003.2	118.1
9	984.2	115.9
10	992	116.8
Promedio	992.6	116.9
DE	6.04	0.71
%CV	0.61	0.61



Resumen de control de calidad de tabletas de Metformina
Nombre comercial del medicamento de Referencia Dabex Metformina
Fabricante: Laboratorios Merck.

Tabla 11 Resultados de control de calidad Medicamento de Referencia

Prueba	Determinar	Resultado	Cumple (SI/NO)
Ensayos de Identidad	El espectro de absorción de la solución de referencia y de prueba. Determinar si cumple con los mismos máximos y mínimos picos de absorción.	Figura 3	SI
Uniformidad de dosis (Variación de masa)	El peso individual de 20 tabletas y calcular la media, desviación estándar y el coeficiente de variación. Considerando el valor obtenido en la valoración y al peso individual, determinar la cantidad de Metformina en cada tableta, considerar el cálculo del valor de aceptación (VA) $k=2.4$ El Criterio que aplica es el de $L1=1$ (Tabla 2)	VA menor a 15 VA=2.76	SI
Valoración	Determinar la cantidad de Metformina Clorhidrato en el promedio de 20 tabletas. Este debe estar entre el 95.0-105.0 % de la cantidad de Clorhidrato de Metformina indicada en el marbete	97.9%	SI



Disolución	De acuerdo con la monografía del producto en base a la FEUM. Q=70% a los 45 minutos	Q=91.6%	SI
-------------------	---	---------	----

5.0 RESULTADOS

Nombre comercial del medicamento de Prueba A Metformina AMSA

Fabricante Laboratorios Pisa.

Tabla 12 Resultados de control de calidad Medicamento de Prueba A

Prueba	Determinar	Resultado	Cumple (SI/NO)
Ensayos de Identidad	El espectro de absorción de la solución de referencia y de prueba. Determinar si cumple con los mismos máximos y mínimos picos de absorción.	Figura 4	SI
Uniformidad de dosis (Variación de masa)	El peso individual de 10 tabletas y calcular la media, desviación estándar y el coeficiente de variación. Considerando el valor obtenido en la valoración y al peso individual, determinar la cantidad de Metformina en cada tableta, considerar el cálculo del valor de aceptación (VA) $k=2.4$ El Criterio que aplica es el de $L1=1$ (Tabla 3)	VA menor a 15 VA= 4.20	SI
Valoración	Determinar la cantidad de Metformina Clorhidrato en el promedio de 20 tabletas. Este debe estar entre el 95.0-105.0 % de la cantidad de Clorhidrato de Metformina indicada en el marbete.	Q=93.0%	SI



Disolución	De acuerdo con la monografía del producto en base a la FEUM. Q=70% a los 45 minutos	Q=91.6	SI
-------------------	--	--------	-----------

Nombre comercial del medicamento de Prueba B SETEBAID

METFORMINA

Fabricante Laboratorios Best

Tabla 13 Resultados de control de calidad Medicamento de Prueba B

Prueba	Determinar	Resultado	Cumple (SI/NO)
Ensayos de Identidad	El espectro de absorción de la solución de referencia y de prueba. Determinar si cumple con los mismos máximos y mínimos picos de absorción.	Figura 5	SI
Uniformidad de dosis (Variación de masa)	El peso individual de 10 tabletas y calcular la media, desviación estándar y el coeficiente de variación. Considerando el valor obtenido en la valoración y al peso individual, determinar la cantidad de Metformina en cada tableta, considerar el cálculo del valor de aceptación (VA) $k=2.4$ El Criterio que aplica es el de L1 (Tabla 4)	VA menor a 15 VA=1.46	SI
Valoración	Determinar la cantidad de Metformina Clorhidrato en el promedio de 20 tabletas. Este debe estar entre el 95.0-105.0 % de la cantidad de Clorhidrato	100.1%	SI



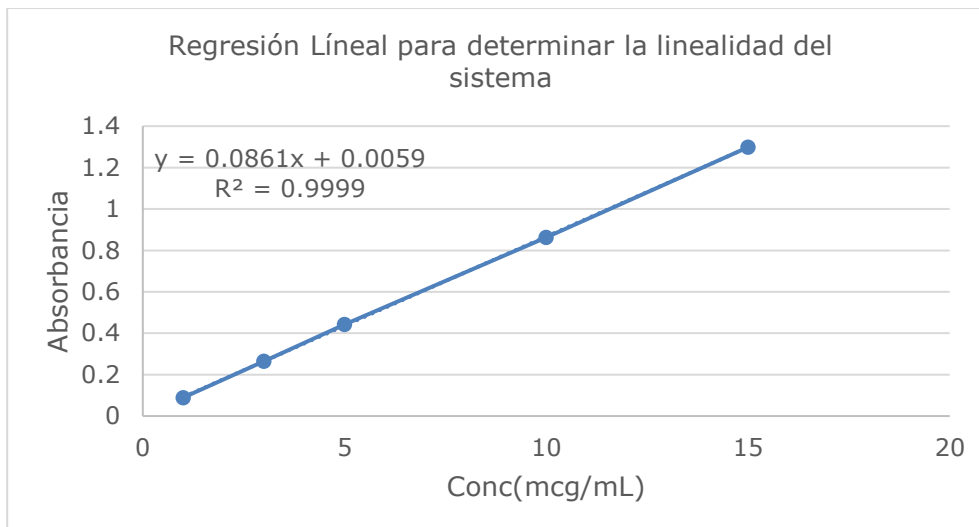
	de Metformina indicada en el marbete.		
Disolución	De acuerdo con la monografía del producto en base a la FEUM. Q=70% a los 45 minutos	Q=93.0%	SI

5.4 Validación del sistema

Tabla 14 Linealidad y precisión del sistema de la Curva promedio



	Concentración ($\mu\text{g/ml}$)	Curva promedio Absorbancia ($\lambda=233\text{nm}$)	Factor de respuesta
	1	0.089	0.090
	3	0.265	0.088
	5	0.4415	0.088
	10	0.863	0.086
	15	1.298	0.087
b=	0.005692546584	F=	0.088
m=	0.08610403727	DE=	0.00152
r=	0.9999715662	CV%=	1.7241
r2=	0.9999431331	ERR=	0.7197



Gráfica 1 Regresión Líneal para determinar la linealidad del sistema

Tabla 15 Influencia del filtro

MUESTRAS FILTRADAS	ABSORBANCIA
1	0.850
2	0.851
3	0.847
4	0.844
5	0.842
6	0.841
PROMEDIO	0.846
D.S.	0.00416733328
C.V.	0.4926896489
MUESTRA SIN FILTRAR	ABSORBANCIA
1	0.858
%RETENIDO	1.418026418

5.5 Validación del Método analítico

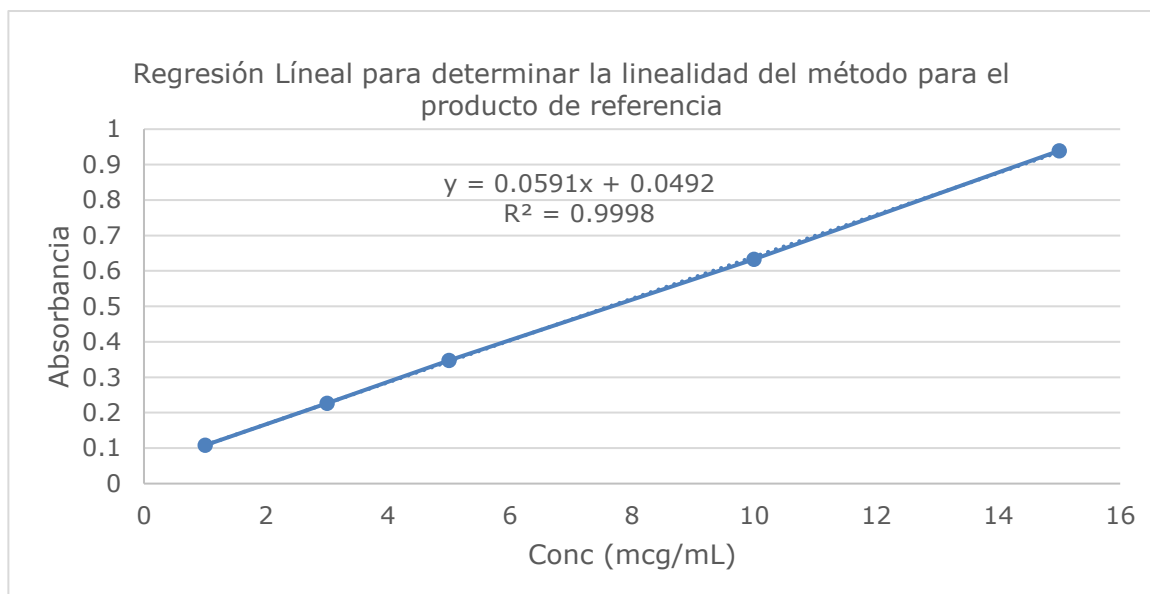
Tabla 16 Curva promedio de la linealidad y exactitud del método para el producto de



referencia (Día 1)



Concentración (µg/ml)	Curva promedio Absorbancia (λ=233 nm)	Factor respuesta	Concentración Recuperada	%Diferencia
1	0.108	0.108	1.001	0.120
3	0.227	0.076	3.003	0.111
5	0.348	0.070	5.056	1.124
10	0.633	0.063	9.876	1.237
15	0.939	0.063	15.063	0.420
b=	0.0492	Promedio % Diferencia		0.602
m=	0.0591	ERR=	1.1333	
r=	0.9999			
r2 =	0.9998			



Gráfica 2 Regresión Línea para determinar la linealidad del método para el producto de referencia Día 1

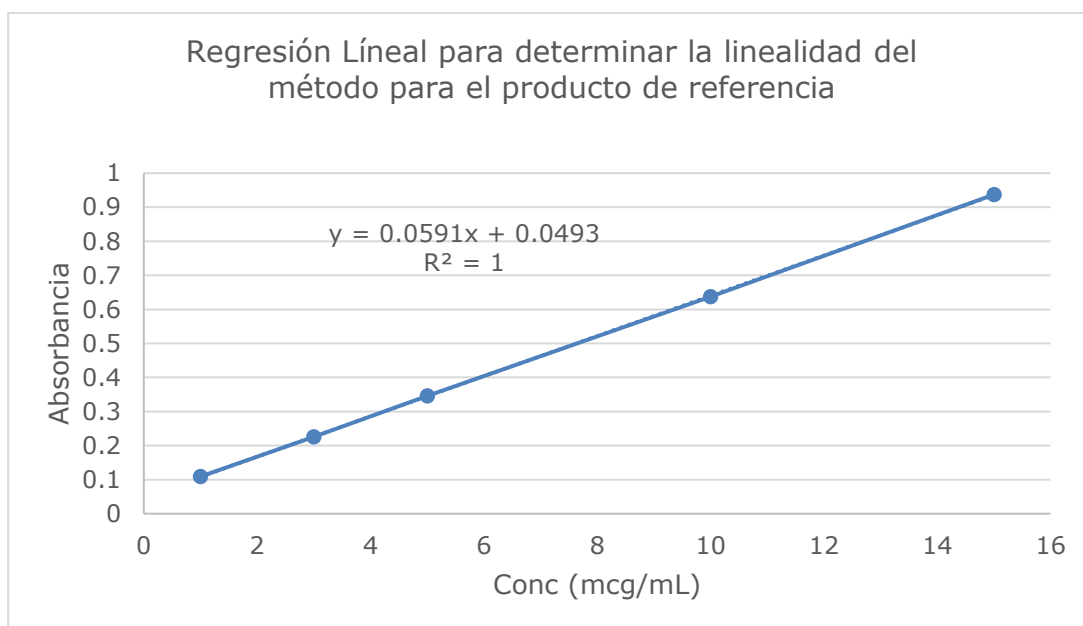
Tabla 17 . Curva promedio de la linealidad y exactitud del método para el producto de referencia (Día 2)

Concentración (mcg/ml)	Curva promedio Absorbancia	Concentración Recuperada	%DIFERENCIA
------------------------	----------------------------	--------------------------	-------------



	($\lambda=233$ nm)		
1	0.109	1.012	1.248
3	0.226	2.986	0.453
5	0.346	5.017	0.334
10	0.637	9.948	0.523
15	0.937	15.016	0.107
b=	0.04918461008	%Diferencia promedio	0.533
m=	0.05906435473	ERR	1.135
r=	0.9999865373		
r2 =	0.9999730748		

5.0 RESULTADOS



Gráfica 3 Regresión lineal para determinar linealidad del método para el producto de referencia Día 2

Tabla 18 Repetibilidad del método para el producto de referencia (Día 1)

CONC.	%RECUPERADO		
	CURVA1	CURVA2	CURVA3



1	99.992	102.056	100.109
3	100.477	100.315	99.140
5	100.922	99.966	102.290
10	98.737	99.231	98.299
15	100.440	100.324	100.536
PROMEDIO	100.188		
DE	1.086		
%CV	1.08		

Tabla 19 Repetibilidad del método para el producto de referencia (Día 2)

Concentración (mcg/ml)	%RECUPERADO		
	CURVA1	CURVA2	CURVA3
1	101.728	101.924	100.109
3	100.477	99.614	98.582
5	99.880	100.154	100.952
10	101.110	99.251	98.132
15	101.598	99.470	99.309
		PROMEDIO	100.153
		DE	1.143
		%CV	1.141

Tabla 20 Reproducibilidad del método para el producto de referencia

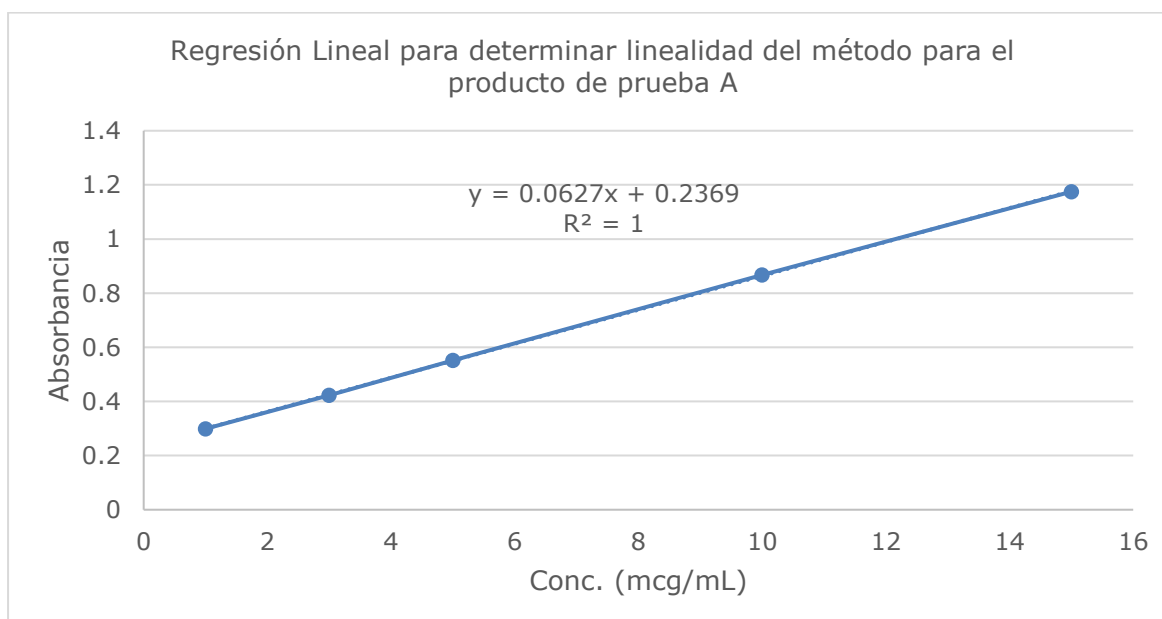
%RECUPERADO					
DIA 1			DIA 2		
CURVA1	CURVA2	CURVA3	CURVA1	CURVA2	CURVA3
99.992	100.255	100.109	101.728	101.924	100.109
100.477	100.727	99.140	100.477	99.614	98.582
100.922	100.154	102.290	99.880	100.154	100.952
98.737	99.251	98.299	101.110	99.251	98.132



100.440	100.285	100.536	101.598	99.470	99.309
PROMEDIO					100.130
DE					1.041
%CV					1.04

Tabla 21 Linealidad y exactitud del método para el producto de prueba A (Día1)

	Concentración (mcg/ml)	Curva promedio Absorbancia ($\lambda=233$ nm)	Concentración Experimental	%Diferencia
	1	0.299	0.997	0.262
	3	0.423	2.974	0.863
	5	0.552	5.031	0.61
	10	0.867	10.052	0.52
	15	1.175	14.973	0.183
b=	0.23643375		Promedio %Diferencia	0.488
m=	0.06273033		ERR=	0.3834
r=	0.99998087			
r2 =	0.99996175			



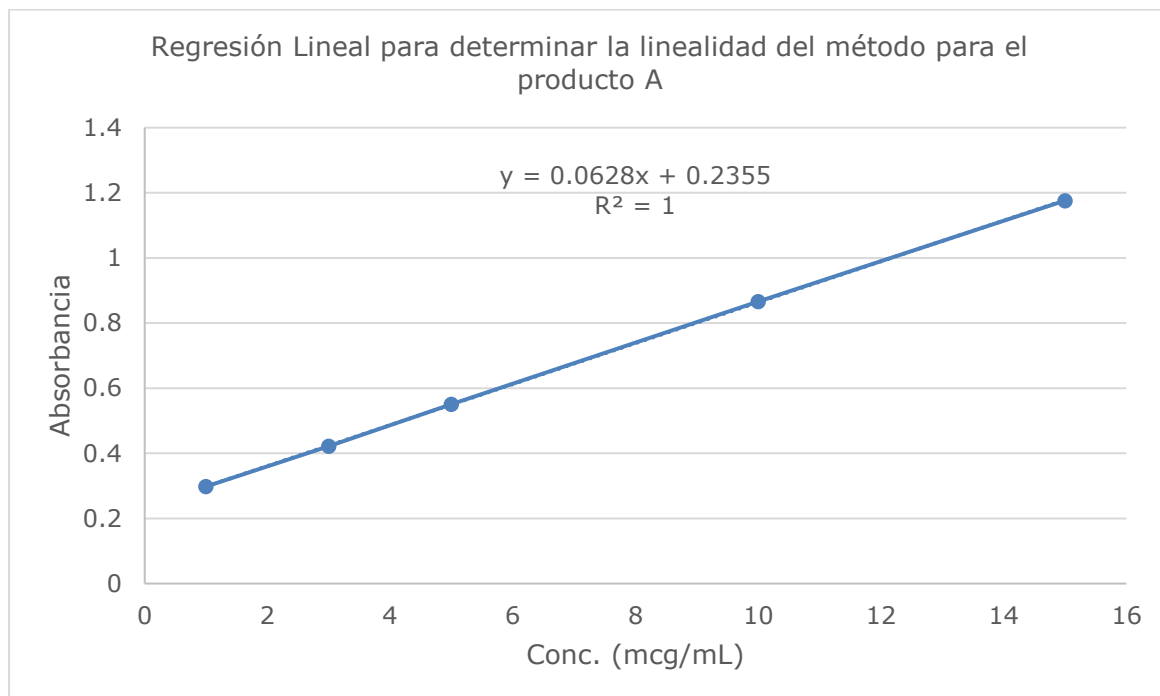


Gráfica 4 Regresión lineal para determinar linealidad del método para el producto de prueba A Día 1

Tabla 22 Linealidad y exactitud del método para el producto de prueba A (Dia 2)



Concentración (µg/ml)	Curva promedio Absorbancia (λ=233 nm)	Concentración Recuperada	%Diferencia
1	0.298	0.996	0.433
3	0.422	2.97	1.009
5	0.551	5.023	0.467
10	0.866	10.038	0.381
15	1.176	14.973	0.179
b=0.23545652		%Diferencia Promedio	0.4938
m=0.06281522		ERR=	0.33068
r=0.99998583			
r2 =0.99997166			



Gráfica 5 Regresión Lineal para determinar la linealidad del método para el producto A Día2

Tabla 23 . Repetibilidad del método analítico para el producto de prueba A

Concentración	%RECUPERADO
---------------	-------------



(mcg/ml)	CURVA1	CURVA2	CURVA3
1	99.992	102.056	100.109
3	100.477	100.315	99.140
5	100.922	99.966	102.290
10	98.737	99.231	98.299
15	100.440	100.324	100.536
	PROMEDIO		100.189
		DE	1.0867
		%CV	1.0846

Tabla 24 Repetibilidad del método para el producto de prueba A (Día 2)

Concentración (mcg/mL)	%RECUPERADO		
	CURVA1	CURVA2	CURVA3
1	99.680	100.629	98.375
3	99.172	100.741	99.606
5	101.100	100.425	101.211
10	99.586	99.340	99.527
15	100.096	100.221	100.098
	PROMEDIO		99.987
		DE	0.769013
		%CV	0.7691

Tabla 25 Reproducibilidad del método para el producto de prueba A

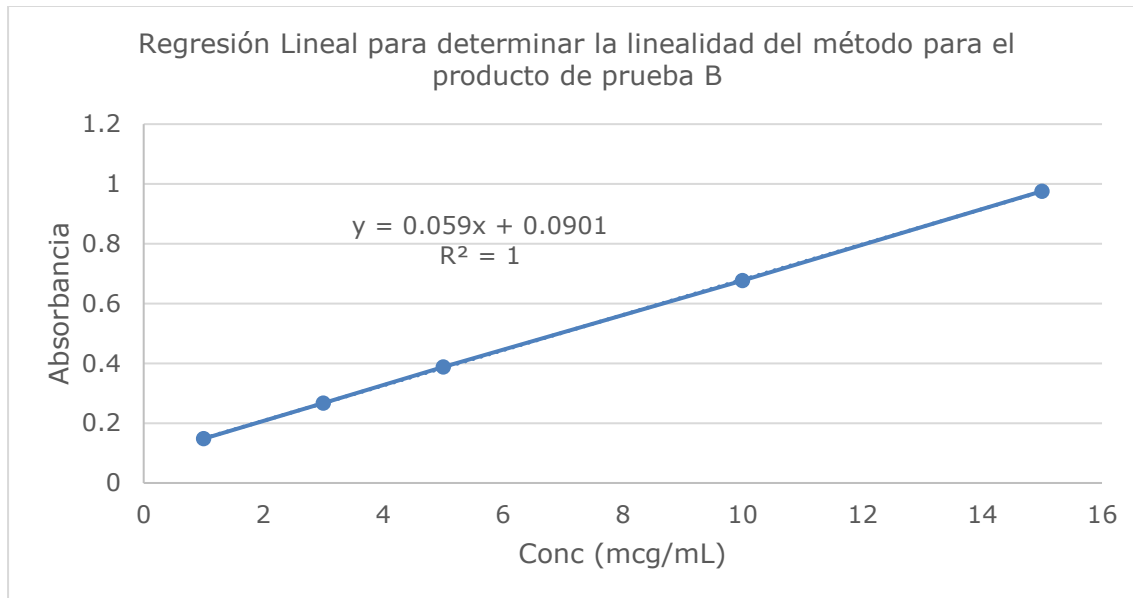
%RECUPERADO



DÍA 1			DÍA 2		
CURVA1	CURVA2	CURVA3	CURVA1	CURVA2	CURVA3
99.680	98.935	98.375	99.680	100.629	98.375
99.172	100.741	99.606	99.172	100.741	99.606
101.100	100.425	101.211	101.100	100.425	101.211
99.586	99.340	99.527	99.586	99.340	99.527
100.096	100.221	100.098	100.096	100.221	100.098
PROMEDIO					99.931
DE					0.769
%CV					0.77

Tabla 26 Linealidad y Exactitud del método analítico para el producto de prueba B (Día 1)

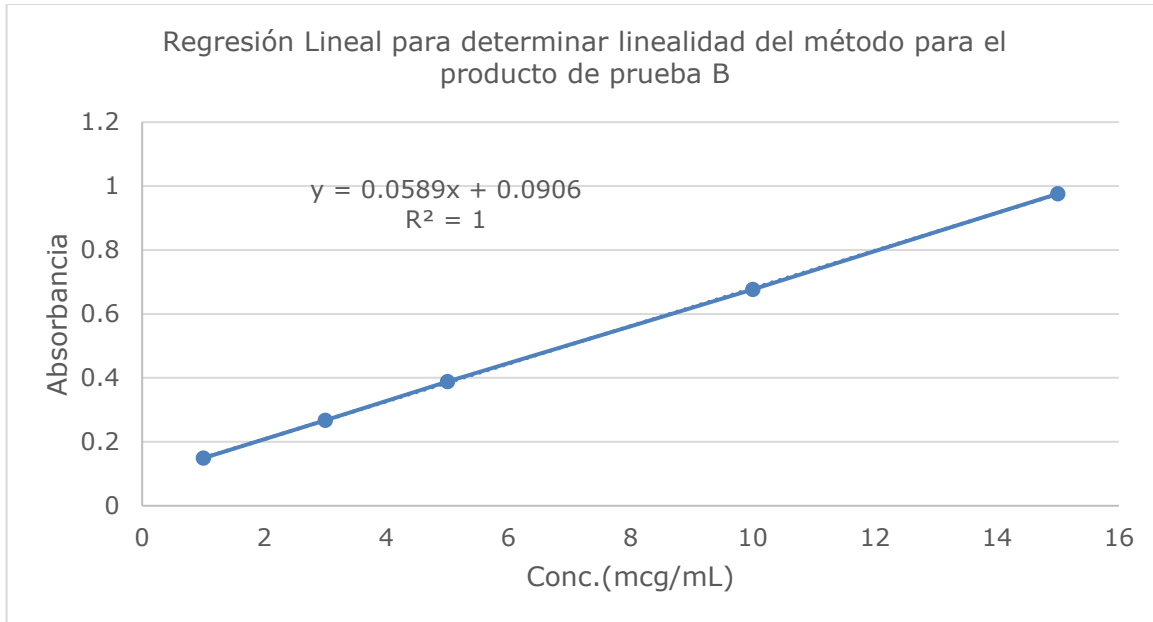
Concentración (µg/ml)	Curva promedio Absorbancia (λ=233 nm)	Concentración Experimental	%Diferencia
1	0.148	0.99	1.003
3	0.267	2.995	0.161
5	0.388	5.046	0.912
10	0.677	9.948	0.515
15	0.976	15.021	0.139
		%Diferencia Promedio	0.546
b=	0.08991 201	ERR=	0.504
m=	0.05901 294		
r=	0.99997 946		
r2=	0.99995 893		



Gráfica 6 Regresión Lineal para determinar la linealidad del método para el producto A Día 1

Tabla 27 Linealidad y Exactitud del método analítico para el producto de prueba B (Día 2)

Concentración Nominal (µg/ml)	Curva promedio Absorbancia (λ=233 nm)	Concentración Experimental	%Diferencia
1	0.149	0.996	0.438
3	0.267	2.995	0.161
5	0.388	5.046	0.912
10	0.677	9.948	0.515
15	0.976	15.021	0.139
b=	0.0900 8075	% Diferencia	0.433
m=	0.0589 9793	ERR=	0.5
r=	0.9999 7983		
r2=	0.9999 5965		5.0 RESULTADOS



Gráfica 7 Regresión Lineal para determinar linealidad del método para el producto de prueba B Día 2

Tabla 28 Repetibilidad del método analítico para el producto de prueba B (Día 1)

	%RECUPERADO		
Concentración (mcg/ml)	CURVA1	CURVA2	CURVA3
1	99.027	99.027	99.567
3	98.944	98.944	98.991
5	100.523	100.523	100.467
10	100.510	100.510	100.381
15	99.762	99.762	99.821
	PROMEDIO		99.784
	DE		0.666
	%CV		0.667



Tabla 29 Repetibilidad del método para el producto de prueba B (Día 2)

CONC.	%RECUPERADO		
	CURVA1	CURVA2	CURVA3
1	100.622	99.027	99.567
3	99.476	98.944	98.991
5	100.842	100.523	100.467
10	100.670	100.510	100.381
15	99.868	99.762	99.821
PROMEDIO			99.965
DE			0.6585
%CV			0.6588

Tabla 30 Reproducibilidad del método para el producto de prueba B

%RECUPERADO					
DIA 1			DIA 2		
CURVA1	CURVA2	CURVA3	CURVA1	CURVA2	CURVA3
99.027	99.027	99.567	100.622	99.027	99.567
98.944	98.944	98.991	99.476	98.944	98.991
100.523	100.523	100.467	100.842	100.523	100.467
100.510	100.510	100.381	100.670	100.510	100.381
99.762	99.762	99.821	99.868	99.762	99.821
PROMEDIO					99.874
DE					0.657
%CV					0.66



Tabla 31 Resumen de la validación del método y sistema

Parámetro	Especificación	Valor Obtenido	Dictamen
Linealidad del sistema	$r \geq 0.99$ ERR \leq al 2.0	$r = 0.99997$	Cumple con la Especificación
Precisión del sistema	%CV \leq al 2.0	% CV = 1.72	Cumple con la Especificación
Influencia del filtro	La diferencia absoluta entre el promedio de los datos de por lo menos 6 muestras de solución filtrada y sin filtrar debe ser igual o menor al 2%	Diferencia absoluta = 1.4180	Cumple con la Especificación
Linealidad del método	$r \geq 0.99$ ERR \leq al 3.0%	Referencia $r = 0.99995$	Cumple con la Especificación
		Genérico A $r = 0.99998$	Cumple con la Especificación
		Genérico B $r = 0.99998$	Cumple con la Especificación
Precisión del método Repetibilidad	%CV \leq al 3.0%	Referencia %CV = 1.05 %	Cumple con la Especificación
		Genérico A %CV = 0.78%	Cumple con la Especificación
		Genérico B %CV = 0.66%	Cumple con la Especificación
Precisión del método Reproducibilidad	%CV \leq al 3.0%	Referencia %CV = 1.04%	Cumple con la Especificación
		Genérico A %CV = 0.77%	Cumple con la Especificación
		Genérico B %CV = 0.66%	Cumple con la Especificación
Exactitud del método	% DE \pm 3.0%	Referencia % DE = 0.57%	Cumple con la Especificación
		Genérico A %DE = 0.49%	Cumple con la Especificación
		Genérico B % DE = 0.55%	Cumple con la Especificación
Selectividad del método	Se debe demostrar la selectividad del método para el fármaco ante los otros componentes de la muestra, cualquier interferencia, no debe producir un error mayor al aceptado en precisión y exactitud.	Figura 1-4, No hay interferencias entre los medicamentos y la solución blanco (solución amortiguadora de fosfatos), todas las muestras presentan el pico máximo de absorción de 233 nm.	Cumple con la Especificación



5.6 Eficiencia de la Disolución

Tabla 32 Datos para el cálculo de la eficiencia de disolución entre el producto de prueba A y el producto de referencia

T	QR	QA	Áreas de QR	Áreas de QA	t * ΔQR	t * ΔQA	QR-QA
5	285.0	294.1	712.5	735.3	1425.15	1470.65	9.09
10	377.8	354.4	1657.0	1621.43	927.44	603.12	23.33
15	467.3	480.0	2112.7	2086.08	1343.28	1883.21	12.66
20	544.8	520.6	2530.3	2501.55	1549.56	812.74	24.17
30	726.6	702.1	6357.0	6113.61	5453.91	5443.97	24.50
45	778.3	784.5	11286.9	11149.29	2327.38	3707.23	6.15
						R	A
					ABC =	24656.7	24207.3
				% ED =		70.4	68.6

Tabla 33 Datos para el cálculo de la eficiencia de disolución entre el producto de prueba B y el producto de referencia

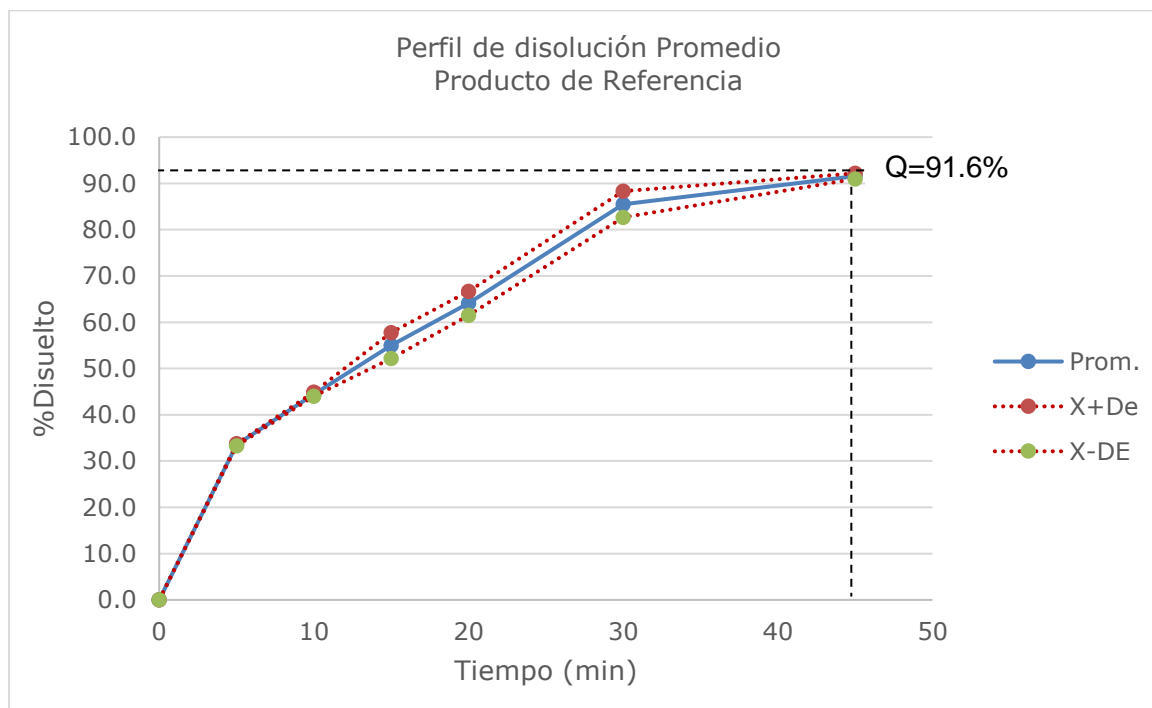
T	QR	QB	Áreas de QR	Áreas de QB	t * ΔQR	t * ΔQB	QR-QB
5	285.0	298.0	712.57	745.01	1425.15	1490.02	12.97
10	377.8	357.2	1657.01	1637.97	927.44	591.80	20.59
15	467.3	478.4	2112.75	2089.04	1343.28	1818.72	11.10
20	544.8	520.2	2530.33	2496.57	1549.56	835.27	24.60
30	726.6	685.8	6357.04	6029.79	5453.91	4966.98	40.84
45	778.3	790.6	11286.94	11072.98	2327.38	4719.21	12.31
						R	B
					ABC =	24656.6836	24071.3855
				% ED=		70.40	67.7



5.7 Perfiles de disolución

Tabla 34 Datos del perfil de disolución para el medicamento de Referencia (% Disuelto promedio de 12 tabletas)

Tiempo (min)	Prom.	X+De	X-De	DE	%CV
0	0.0	0.00	0.0	0.000	0.00
5	33.5	33.78	33.3	0.251	0.75
10	44.4	44.88	44.0	0.433	0.97
15	55.0	57.77	52.2	2.795	5.08
20	64.1	66.69	61.5	2.590	4.04
30	85.5	88.34	82.6	2.854	3.34
45	91.6	92.17	91.0	0.603	0.66
45	91.6	92.17	91.0	0.603	0.66

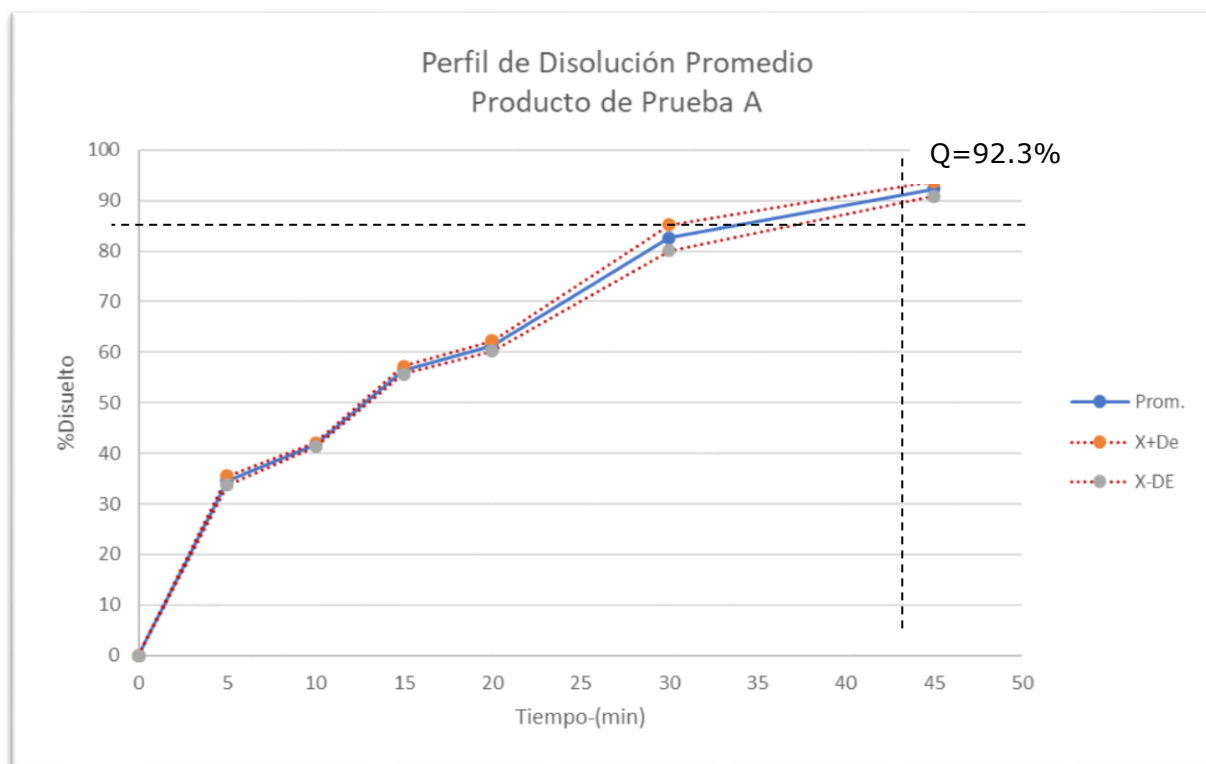


Gráfica 8 Perfil de Disolución Promedio Producto de referencia



Tabla 35 Datos del perfil de disolución en los tiempos de muestreo seleccionados para el medicamento de Prueba A.

Tiempo (min)	Prom.	X+De	X-De	DE	%CV
0	0.0	0.00	0.0	0.000	0.00
5	34.6	35.49	33.7	0.886	2.56
10	41.7	42.14	41.3	0.436	1.05
15	56.5	57.21	55.7	0.743	1.32
20	61.3	62.27	60.2	1.023	1.67
30	82.6	85.17	80.0	2.573	3.11
45	92.3	93.73	90.8	1.442	1.56



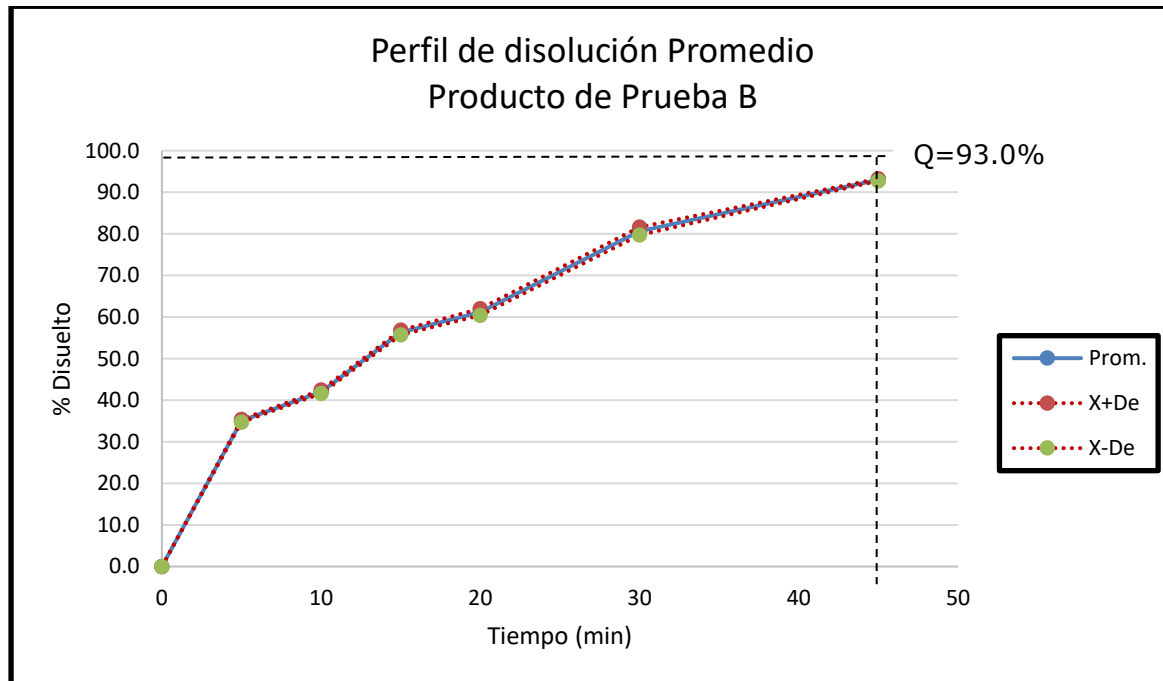
Gráfica 9 Perfil de Disolución Promedio Producto de prueba A

Tabla 36 Datos del perfil de disolución en los tiempos de muestreo seleccionados para el medicamento de Prueba B.

Tiempo (min)	Prom.	X+DE	X-De	DE	%CV
0	0.0	0.00	0.0	0.000	0.00
5	35.1	35.41	34.7	0.347	0.99
10	42.0	42.45	41.6	0.425	1.01
15	56.3	56.86	55.7	0.570	1.01
20	61.2	62.01	60.4	0.807	1.32
30	80.7	81.65	79.7	0.970	1.20



45	93.0	93.29	92.7	0.272	0.29
-----------	------	-------	------	-------	------



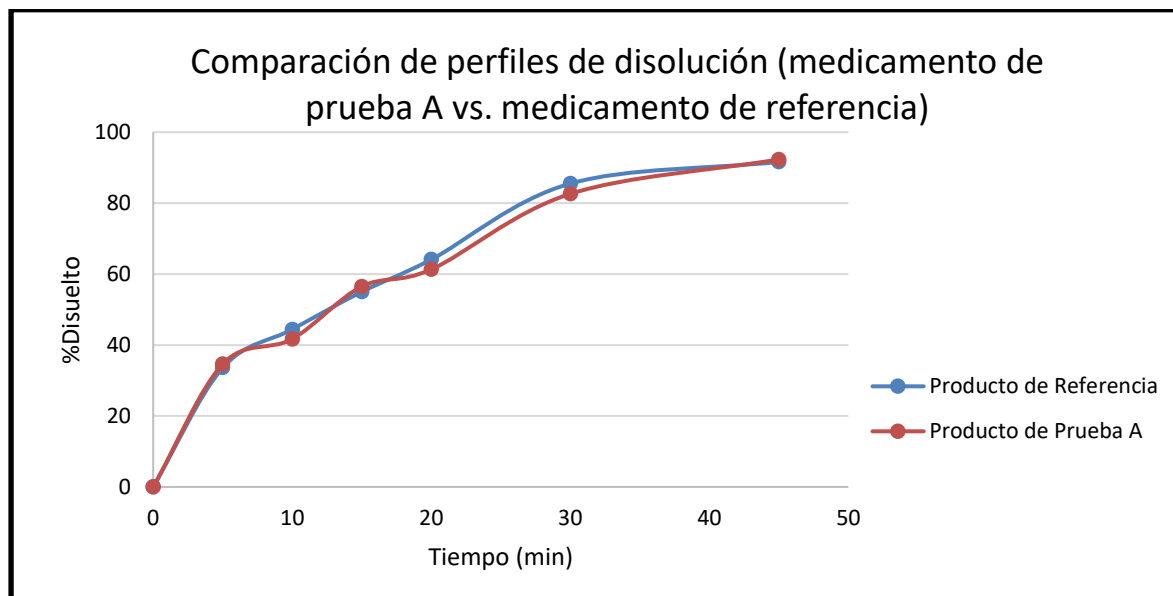
Gráfica 10 Perfil de Disolución Promedio Producto de prueba B.

Tabla 37 Cálculo del factor de similitud entre el medicamento de referencia y el medicamento de prueba A

N	Tiempo min	Promedio Referencia	Promedio Prueba	(Rt-t)	(Rt-Pt)²
0	0	0.0	0.0	0.0	0.0
1	5	33.6	34.6	-1.0	1.0
2	10	44.4	41.7	4.0	16.0
3	15	55.0	56.5	1.4	2.0



4	20	64.1	61.3	1.5	2.3
5	30	85.5	82.6	4.0	16.0
6	45	91.6	92.3	Suma	21.2
				F2	82



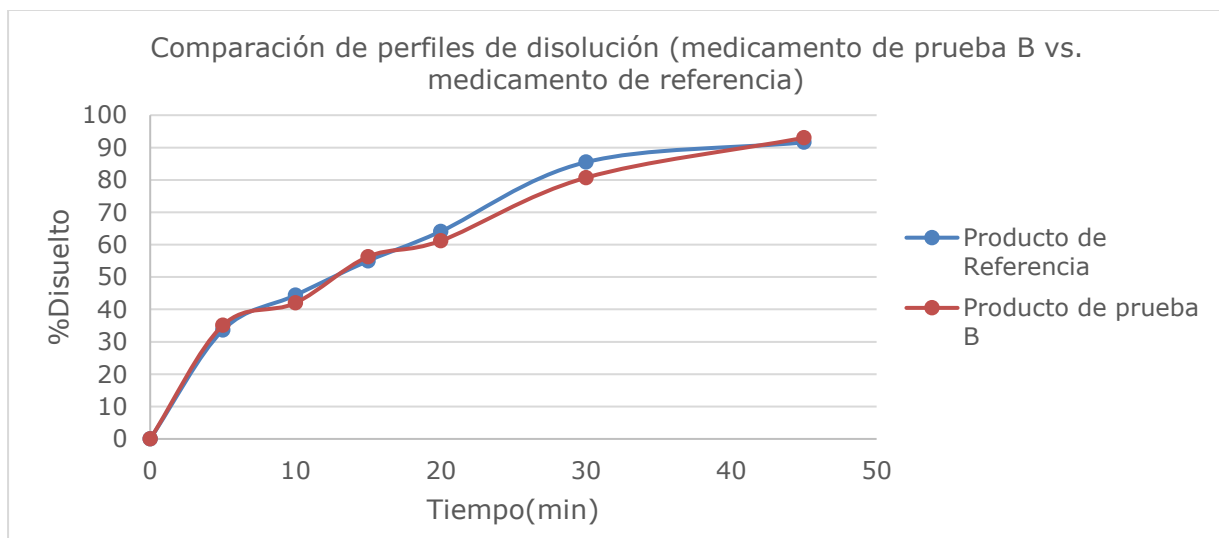
Gráfica 11 Comparación de perfiles de disolución (medicamento de prueba A vs. medicamento de referencia)

Tabla 38 Cálculo del factor de similitud entre el medicamento de referencia y el medicamento de prueba B

N	Tiempo (min)	% Disuelto Promedio referencia	% Disuelto Promedio Prueba	(Rt-Pt)	(Rt-Pt)²
0	0	0	0	0	0
1	5	33.6	35.1	-1.5	2.3



2	10	44.4	42.0	2.4	5.8
3	15	55.0	56.3	-1.3	1.7
4	20	64.1	61.2	2.9	8.4
5	30	85.5	80.7	4.8	23.0
6	45	91.6	93.0	Suma	18.1
				F2	83



Gráfica 12 Comparación de perfiles de disolución (medicamento de prueba A vs. medicamento de referencia)



6.0 DISCUSIÓN

Con respecto a las tablas 10,11 y 12, los medicamentos analizados cumplen con las pruebas de control de calidad de Valoración, Uniformidad de dosis y Disolución que marca la monografía de la FEUM, para tabletas de Clorhidrato de Metformina, en específico para la prueba de valoración los medicamentos de prueba no difieren en más de un 3% con respecto al medicamento de referencia

Cabe Mencionar que para este análisis la prueba de disolución (Gráfica 8, 9 y 10), se evaluó mediante el perfil de disolución de los medicamentos al tiempo que lo indica la monografía farmacopeica ($Q= 70\%$, a los 45 minutos), podemos observar que el medicamento de referencia y los medicamentos de prueba se disuelven más del 90% del medicamento a los 45 minutos, con lo cual se cumple con la especificación.

En base a las figuras 4 a 8, claramente se observa la selectividad del método, ya que el que estándar de referencia y los medicamentos analizados tienen la misma longitud de onda máxima en 233 nm la cual es selectiva para Metformina, al hacer un análisis comparativo con la solución blanco (Figura 3), se observa que no hay ninguna interferencia entre la solución blanco y los medicamentos.

De acuerdo con la tabla 30, la validación del sistema cumple con los parámetros de linealidad y precisión que especifica la NOM-177-SSA1-2013, en el numeral 7.4.3 ya que r 0.99, el ERR es menor al 2%, el %CV del factor respuesta es menor al 2% y la influencia del filtro es menor al 2%, por lo cual se determina que no hay adherencia del fármaco al filtro.

De acuerdo con la tabla antes señalada, el método analítico cumple con los parámetros de validación señalados en el numeral 7.4.4 de la NOM anteriormente mencionada, para el producto de referencia y los dos de prueba, es lineal, repetible, reproducible, exacto y selectivo. Ya que en el análisis se obtuvo un ERR menor al 3%, un % de diferencia menor al 3% y un %CV menor al 3%.



En las tablas 31 y 32, se realizó el cálculo del porcentaje de eficiencia para los tres productos analizados la que en el producto de referencia es de 70.4 % y esta no difiere en más de 3% de las eficiencias de los productos de prueba A y B.

En base al numeral 7.2.8 de la NOM-177. Si en el medio de disolución en los que tanto los medicamentos de prueba A y B como el medicamento de referencia se disuelva en más del 85% en 15 minutos o menos, no es necesario emplear el f2 y por lo tanto no es necesario caracterizar la curva ascendente. Si se observan las tablas de la 33 a la 35 ninguno de los medicamentos evaluados cumplen con este requerimiento por lo que aplica el cálculo de f2..

Con respecto a las tablas mencionadas anteriormente para la evaluación de los perfiles Los %CV al primer tiempo de muestreo son menores al 20% para el primer tiempo de muestreo y menores al 10% en los tiempos subsecuentes. Al cumplir con lo descrito en la NOM-177-SSA-2013, se calcula f2 descrita en el numeral 7.5.4.

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

Donde:

n = número de tiempos de muestreo.

Ri= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de referencia en el i-ésimo tiempo de muestreo.

Pi= Promedio del porcentaje disuelto del medicamento de prueba en el i-ésimo tiempo de muestreo.

Al comparar los perfiles de disolución mediante el cálculo de f2, se obtiene un valor de f2 de 82, del producto de prueba A con el producto de referencia y con el producto de prueba B f2 es de 83 por lo tanto cumple con el criterio de similitud entre perfiles ya que el valor mínimo es de 50.

Por lo anterior se puede observar que los productos de prueba A y B no difieren significativamente con el producto de referencia en torno al proceso de disolución y como se le exige prueba B podríamos considerarlos intercambiables.



7.0 CONCLUSIONES

1. Las pruebas de control de calidad entre ellas variación de masa, valoración y prueba de disolución del producto de referencia y los productos de prueba A y B cumplen con las especificaciones requeridas de acuerdo a la información monográfica de la FEUM.
2. El método espectrofotométrico para cuantificar metformina para un estudio de comparación de perfiles de disolución demostró ser selectivo, exacto, preciso y Lineal en el intervalo de trabajo. 1-15 mcg/mL.
3. Se demostró que los productos de prueba A y B son comparables al medicamento de referencia, obteniéndose una f_2 de 82 y 83 respectivamente.



8.0 BIBLIOGRAFÍA

1. COFEPRIS. (2005). ACUERDO por el que se adiciona y modifica la relación de especialidades farmacéuticas susceptibles de incorporarse al Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables. 2005, de COFEPRIS Sitio web: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/a110205.html>
2. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 2018. 12a Edición. MGA 291 Disolución
3. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM). 2018. 12a Edición. MGA 299 Uniformidad de Dosis
4. Harrison Principios de Medicina Interna 16a edición (2006). «Capítulo 338. Diabetes mellitus». Harrison online en español. McGraw-Hill.
5. Henning H. Blume, Barbara S. Schug, The Biopharmaceutics Classification System (Bcs): Class III Drugs -Better Candidates for Ba/Be Waiver? *European Journal Of Pharmaceutical Sciences* 9 (1999) 117-121.
6. Lorenzo, P., A. Moreno, y et.al. 2008. «Velázquez Farmacología Básica y Clínica.» En Biguanidas, de Capítulo 37. Fármacos antidiabéticos. Insulina y antidiabéticos orales, 637-639. Buenos Aires-Madrid: Médica Panamericana.
7. Navarro, Gabriela, y Pablo Cabral. 2009. «Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril.» *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas*.
8. 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.
- 9.



10. Pérez Guzmán, Milena, Yenifer Orobio Lerma, y Yolima Baena Aritizábal. 2013. «Estudio comparativo de la liberación in vitro, de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata comercializados en Colombia.» Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas. 169-189.
11. Remington The Science and Practice of Pharmacy, 22st Edition. Londres Pharmaceutical Press: Filadelfia Universidad de Ciencias de Filadelfía. Facultad de Farmacia del 2013.
12. Secretaria de Salud. 2002. «Metformina y Síndrome Metabólico.» Generalidades farmacológicas de la Metformina. 22 de Julio. Último acceso: 19 de Septiembre de 2018. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/DOCSAL7520.pdf>.
13. VADEMECUM, Metformina
<https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/m025.htm>
14. World Health Organization. Proposal to Waive in Vivo Bioequivalence Requirements for the WHO Model List of Essential Medicines Immediate Release, Solid Oral Dosage Forms, 2005