


**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure on a horse, a cross, and other heraldic symbols. The shield is flanked by two lions. Above the shield is a papal tiara. The entire emblem is surrounded by a circular border containing Latin text: "ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERAS OBVS CONSPICUA CAROLINA" at the top and "ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERAS OBVS CONSPICUA CAROLINA" at the bottom.


**“COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE  
CLORHIDRATO DE METFORMINA TABLETAS DE 850mg ENTRE  
GENÉRICOS DE PRODUCCIÓN GUATEMALTECA DISTRIBUIDOS  
POR FARMACIAS COMERCIALES Y EL PRODUCTO INNOVADOR”**

**María Fernanda Fuentes Ureta**

**Química Farmacéutica**

Guatemala, Noviembre de 2011

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS Y FARMACIA**

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure on horseback, a castle, and a lion. Above the shield is a papal tiara. The shield is flanked by two columns. The outer ring of the seal contains the Latin text "ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER CÆTERA GORIS CONSPICUA CAROLINA".

**“COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN DE  
CLORHIDRATO DE METFORMINA TABLETAS DE 850mg ENTRE  
GENÉRICOS DE PRODUCCIÓN GUATEMALTECA DISTRIBUIDOS  
POR FARMACIAS COMERCIALES Y EL PRODUCTO INNOVADOR”**

**Informe de Tesis**

Presentado por

**María Fernanda Fuentes Ureta**

Para optar al título de

**Química Farmacéutica**

Guatemala, Noviembre de 2011

## **JUNTA DE DIRECTIVA**

Óscar Manuel Cóbar Pinto, Ph. D

DECANO

Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.

SECRETARIO

Licda. Liliana Vides de Urizar

VOCAL I

Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares

VOCAL II

Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli

VOCAL III

Br. José Roy Morales Coronado

VOCAL IV

Br. Cecilia Liska de León

VOCAL V



## **AGRADECIMIENTOS**

- A Dios y mis Padres Por brindarme lo necesario para permitirme alcanzar éste logro.
- A mí Novio y mi Familia Marco Vinicio, Mapy, Margoth, Vickito por apoyarme, quererme y creer en mí siempre.
- A mis Asesores y Revisora Lic. Julio Chinchilla, Lic. Julio Bonilla y Licda. Martita Suárez por su ayuda y apoyo para la realización de éste trabajo.
- A mis Padrinos Ing. Cesar Augusto Massella y Dr. Miqueas Yes, por su apoyo y cariño.
- A mis Amigos Silvana, Walter, Carol, Gaby, Bagda, Renatto, Clemen, Gilhder, Sayda, Dora, Wasa, por su amistad, la que dio a cada momento que compartimos un ánimo de calidez, apoyo y bienestar.
- A mis Compañeros De Físicoquímico de Alimentos y Medicamentos, por acompañarme en todo momento para lograr alcanzar ésta meta.
- Al Laboratorio Nacional de Salud Por permitirme utilizar sus instalaciones para la realización de la parte experimental de ésta investigación.
- A la Universidad de San Carlos de Guatemala y Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por abrirme las puertas y darme la oportunidad de formarme profesionalmente.

# INDICE

<b>Contenido</b>	<b>Páginas</b>
I. RESUMEN	1
II. INTRODUCCIÓN	3
III. ANTECEDENTES	5
A. Bioequivalencia en América Latina	6
1. Brasil	6
2. Chile	6
3. Colombia	7
4. México	7
B. Estudios Previos en Disolución en Guatemala	8
1. Universidad de San Carlos de Guatemala	8
2. Universidad del Valle de Guatemala	10
C. Estudios de Disolución en Latinoamérica	11
1. Colombia	11
2. Cuba	11
D. Estudios de Disolución en Unión Europea	11
1. Alemania	11
IV. JUSTIFICACIÓN	13
V. OBJETIVOS	14
A. General	14
B. Específicos	14
VI. HIPÓTESIS	15
VII. MATERIALES Y MÉTODOS	16
A. Universo de Trabajo	16
B. Recursos	16
1. Recursos Humanos	16
2. Recursos Materiales	16
a) Equipo	16
3. Reactivos	16
4. Cristalería	17
5. Otros materiales	17
C. Métodos	18
1. Procedimiento	18
a) Preparación Reactivos	18
b) Curva de Calibración	19
c) Barrido electrónico del Estándar Primario de Clorhidrato de Metformina	19
d) Procedimiento Dilución	19
e) Cálculos de Resultados	20

f) Interpretación	20
D. Diseño de la Investigación	20
1. Tipo de Investigación	20
2. Diseño Metodológico	21
3. Método de Análisis e Interpretación de Resultados	22
a) Factor de Diferencia ( $F_1$ )	22
b) Factor de Similitud ( $F_2$ )	22
VIII. RESULTADOS	25
IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS	28
X. CONCLUSIONES	32
XI. RECOMENDACIONES	33
XII. REFERENCIAS	34
XIII. ANEXOS I	39
A. Generalidades	39
1. Especialidad Farmacéutica	39
a) Medicamento Original, Innovador o de Patente	39
b) Medicamento con Licencia o Segunda Marca	39
c) Denominación Similar, no innovador o copia	40
d) Medicamentos Genéricos Intercambiables o GI	40
2. Terminología Importante	41
a) Alternativa Farmacéutica	41
b) Intercambiabilidad	41
3. Biofarmacia	41
a) Biodisponibilidad y Bioequivalencia	42
b) Tipos de Equivalencia	43
i. Equivalencia Química	43
ii. Equivalencia Farmacéutica	43
iii. Equivalencia Biológica y Bioequivalencia	43
c) Liberación	43
d) Disolución	44
e) Absorción	44
4. Equivalencia	47
a) Equivalencia Química	47
b) Equivalencia Clínica	47
c) Equivalencia Terapéutica	47
5. Criterios para determinar si el medicamento debe ser sometido	
a Bio-equivalencia	47
a) Criterio 1: Forma Farmacéutica	48
b) Criterio 2: Margen Terapéutico Estrecho	48
c) Criterio 3: Grupo Terapéutico	48
d) Criterio 4: Farmacocinético	48

e) Criterio 5: Físicoquímico	49
6. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica	49
<b>B. Disolución <i>In Vitro</i></b>	<b>51</b>
1. Prueba de Disolución	52
2. Prueba de Intercambiabilidad	53
3. Perfil de Disolución	53
4. Especificación de la Prueba de Disolución para productos medicinales de liberación inmediata	53
a) Especificaciones de punto único	53
b) Especificaciones de dos puntos	53
5. Comparación de los perfiles de disolución	54
6. Los perfiles de disolución pueden considerarse similares	54
<b>C. Información Farmacológica</b>	<b>55</b>
1. Información general	55
2. Farmacocinética	55
a) Absorción	55
b) Distribución	56
c) Metabolismo y Eliminación	56
3. Farmacodinamia	57
4. Contraindicaciones	58
5. Embarazo y Lactancia	59
6. Interacciones	59
7. Efectos Adversos	59
8. Advertencias Especiales	61
<b>XIV. ANEXOS I</b>	<b>63</b>
A. Barrido electrónico del estándar primario de Clorhidrato de Metformina	63
B. Barrido electrónico de solvente	63
C. Promedios de los Perfiles de Disolución	64
1. Producto Innovador	64
2. Producto Genérico A	64
3. Producto Genérico B	64
4. Producto Genérico C	65
D. Promedio de pesos de las tabletas	65
E. Cálculos de la Comparación de los Perfiles de Disolución para determinar el Factor de Diferencia (f1)	65
1. Producto Genérico A	65
2. Producto Genérico B	66
3. Producto Genérico C	66
F. Cálculos de la Comparación de los Perfiles de Disolución para determinar el Factor de Similitud (f2)	66



1. Producto Genérico A	66
2. Producto Genérico B	67
3. Producto Genérico C	67
G. Gráficas obtenidas para los perfiles de disolución de los lotes analizados para los genéricos “A, B y C”	67

## I. RESUMEN

Los perfiles de disolución son métodos de control *in vitro* que permiten evaluar las características de liberación de un fármaco desde su forma farmacéutica a un medio de disolución apropiado en condiciones experimentales cuidadosamente estandarizadas. (Arias, 1999, P. 312) La absorción de un fármaco tras la administración oral dependerá de la liberación del principio activo del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante para la predicción del rendimiento *in vivo*. (Diéz, 1999, P. 431), (OMS, 1996) La disolución influye en la velocidad y la cantidad absorbida y por ende en la seguridad y eficacia de un fármaco. (Comisión de Autorización Sanitaria, 2009)

El presente estudio estableció la intercambiabilidad terapéutica entre Clorhidrato de Metformina genérica en tabletas de 850mg producida por laboratorios nacionales y el innovador, mediante la comprobación de perfiles de disolución, que según la clasificación Biofarmacéutica (BCS), es una alternativa viable debido a la correlación *in vitro* – *in vivo* que existe cuando el medicamento posee una alta solubilidad y baja permeabilidad. Esta clasificación indica que la permeabilidad es el paso limitante mas no la disolución. (FDA, 2009, Pp. 92) De acuerdo al diseño experimental y análisis propuesto el Clorhidrato de Metformina genérica A y B producida por laboratorios nacionales presentaron, comparado con Clorhidrato de Metformina innovador, una disolución similar.

El diseño estadístico se basó en la fórmula del modelo de acercamiento independiente a través del factor de similitud  $f_2$ , este modelo es el más adecuado para comparar dos curvas cuando hay disponibles tres tiempos de disolución considerado entre el rango de 50 - 100 y el factor de diferencia  $f_1$  que indica la medida del error relativo entre las dos curvas entre el rango de 0 - 15. (Diéz, 1999, P. 431)

Se demostró que el factor de diferencia obtenido para el genérico C, no cumple con la condición. Con respecto al factor de similitud se determinó que los valores obtenidos no cumplen la condición de cercanía de los perfiles ya que los valores obtenidos se

encuentran por debajo de 50. Los productos genéricos A y B, cumplen con el factor de diferencia y el factor de similitud. El modelo independiente ( $f_1$  y  $f_2$ ) determinó la comparación de los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos, indicando posibles variaciones en la biodisponibilidad del principio activo por lo que sus efectos, con respecto a eficacia y seguridad, pueden no ser esencialmente los mismos al innovador.

A pesar que solamente A y B cumplen con el diseño estadístico para la comparación de perfiles, los tres genéricos utilizados sí cumplen con el porcentaje de disolución obtenido para los 30 minutos en base a especificaciones de Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XXXII).

De esta manera, se exhorta a que la equivalencia terapéutica entre los medicamentos genéricos y el medicamento original sea un requisito obligatorio para aquellos fármacos que apliquen a esta norma, según el Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica.

## II. INTRODUCCIÓN

Guatemala es un país en desarrollo, cuyo perfil económico no tiene la capacidad de adquirir todos los medicamentos originales o fabricados bajo patente, por lo que la población se ve en la necesidad de buscar formas más accesibles para superar los problemas de salud. Una de éstas es la compra de medicamentos genéricos fabricados en Guatemala, los cuales generalmente son de menor costo y más accesibles, para así poder solventar la necesidad que busca la población.

La intercambiabilidad terapéutica entre dos medicamentos se define como la capacidad de un medicamento en ejercer un mismo efecto farmacológico, mediante las mismas condiciones, el mismo principio activo e igual dosificación con otro medicamento. (Organización Panamericana de la Salud, 2005, P. 43 y Organización Mundial de la Salud, 1996)

El fin principal de realizar el perfil de disolución (*in vitro*), es establecer que el medicamento genérico es farmacológica y fisicoquímicamente igual al medicamento innovador con el que se compara, más no establecer la calidad del medicamento innovador. Esta prueba establece la cantidad del fármaco disuelto en el medio a diferentes tiempos, y por la medición de la absorbancia a la longitud de onda establecida por la monografía se conocerá su concentración, interpretando los resultados para relacionar la diferencia y semejanza entre los perfiles de disolución del medicamento en estudio. (FDA, 2001)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB), es un marco científico para clasificar las sustancias medicamentosas (principio activo) en base a su solubilidad acuosa y su permeabilidad intestinal. Cuando se combina con la disolución del producto farmacéutico, el SCB toma en cuenta tres factores principales que gobiernan la velocidad y el alcance de la absorción del fármaco a partir de formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata: disolución, solubilidad y permeabilidad intestinal. (Pereda Rodríguez, et al, 2001)

En el presente estudio, se realizó la comparación de perfiles de disolución *in vitro* de Clorhidrato de Metformina tabletas de 850mg de tres diferentes marcas comerciales, elaboradas por industrias guatemaltecas con su innovador, de la misma concentración y forma farmacéutica.

De acuerdo a esto, el Clorhidrato de Metformina se clasifica en la clase III del SCB en la que indica que la solubilidad relativa a la dosis es alta, y la permeabilidad intestinal es baja, siendo un criterio aceptado para realizar esta prueba, por lo que existe una correlación entre las pruebas *in vitro* e *in vivo* que permite considerarlas equivalentes. (FDA, 2000)

### III. ANTECEDENTES

La aparición del concepto de medicamento genérico en la década de 1970, en los Estados Unidos de América, surgió la idea que al productor del medicamento genérico no se les exigía la información de eficacia y seguridad, debido a que la misma ha sido demostrada para el respectivo producto innovador en las fases I a III de su desarrollo, llegando a la conclusión que si la formulación genérica produce similares concentraciones sanguíneas que la formulación innovadora, se infiere que ambas formulaciones deben producir similares perfiles de eficacia y seguridad. Por lo que se asume que dos medicamentos que demuestren ser bioequivalentes, se comportarán como equivalentes terapéuticos y, por lo tanto, pueden ser declarados intercambiables. Sin embargo, los medicamentos genéricos deben demostrar producir similares concentraciones que la formulación innovadora para su aprobación. (Diéz, 1999, P. 431)

Los medicamentos genéricos según la legislación vigente en la UE (Unión Europea) y en España, contiene cuatro elementos esenciales con implicaciones de interés. En primer lugar, el genérico debe contener el mismo principio activo y a la misma dosis que el medicamento de referencia, aunque puede diferir en los excipientes. En segundo lugar, se considera que forman parte de un mismo principio activo las diferentes sales, esteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados del mismo principio activo. En tercer lugar, deben tener la misma forma farmacéutica que la del medicamento de referencia, salvo en el caso de formas farmacéuticas de liberación inmediata administradas por vía oral (por ejemplo, cápsulas y comprimidos). Y por último, que la equivalencia con el medicamento de referencia se debe demostrar por medio de estudios farmacocinéticos de biodisponibilidad, ya que éstos son los más sensibles para detectar diferencias entre formulaciones que contienen el mismo principio activo. (García, 2010, Pp. 71-82)

En la mayoría de países latinoamericanos cuentan con una legislación que exige estudios de bioequivalencia o están en proceso de desarrollo. En Guatemala no existe legislación que solicite obligatoriamente estos estudios para la comercialización de medicamentos genéricos. Las investigaciones realizadas en el país, se basan en la

reglamentación establecida por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), en la Guía para la Industria de la FDA y en la Normativa Oficial Mexicana, que establecen las normas actualizadas y procedimientos para demostrar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos genéricos. (Norma Oficial Mexicana, 1998)

## **A. BIOEQUIVALENCIA EN AMÉRICA LATINA**

### 1. Brasil:

En Brasil existen tres categorías de medicamentos: a) medicamentos innovadores o de referencia; b) medicamentos genéricos a los que se exige pruebas de bioequivalencia (intercambiables); c) medicamentos similares no innovadores: fármacos que también tienen nombre comercial pero no tienen pruebas de bioequivalencia comprobada con el fármaco de referencia. Con el fin de contribuir a la calidad, se exige para el registro de medicamentos la certificación de BPM (Buenas Prácticas de Manufactura) además de los requisitos particulares que corresponde a cada tipo de medicamento (medicamento nuevo, medicamento similar o medicamento genérico). La normativa farmacéutica en Brasil está cambiando constantemente con el fin de garantizar la calidad, seguridad y eficacia de los medicamentos. (Herrera, 2004)

### 2. Chile:

Para que un medicamento pueda ser intercambiable en Chile, debe ser equivalente farmacéutico y equivalente terapéutico. No todos estos medicamentos requieren bioequivalencia para ser intercambiables. Se han creado normas y guías técnicas en las cuales se señalan los medicamentos que requieren estudios de bioequivalencia y los procedimientos para desarrollarlos. Estos documentos han sido elaborados por la Sección de Biofarmacia en el Instituto de Salud Pública de Chile, basados en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, en los cuales se analizan los medicamentos correspondientes al grupo I y grupo III de dicha clasificación, que se ajustan bien a las pruebas de perfil de disolución y mantienen un rango de variabilidad aceptable comparado con los determinados por bioequivalencia, para los cuales el perfil de disolución es

una alternativa válida para demostrar intercambiabilidad, sin recurrir a pruebas de bioequivalencia. (Herrera, 2004)

### 3. Colombia:

El registro sanitario se basa en tres evaluaciones; una farmacológica (seguridad y eficacia), una evaluación farmacéutica (calidad del producto de un fabricante concreto, que incluye las BPM) e información legal. Las pruebas de bioequivalencia forman parte de la evaluación farmacéutica solamente en aquellos casos en los que las particularidades de la molécula así lo recomiendan. Colombia se ha enfatizado en cumplir las BPM, que hoy cubren al 100% de fabricantes con un estándar excelente. En Colombia el término intercambiable no es viable. Desde el año 2001, en Colombia se encuentra en proceso de reglamentación la exigencia de las pruebas de biodisponibilidad y bioequivalencia, lo que ha significado un detallado análisis de sus implicaciones, sentido y lugar en los procesos de garantía de calidad, protección de la salud de la población e implicaciones en el acceso a los medicamentos, lo que ha traído una política de no obligar a la bioequivalencia que sirve como una herramienta para crear competidores y mejorar el acceso a medicamentos. (Herrera, 2004)

### 4. México:

Para que un medicamento genérico ingrese a la categoría de GI (genérico intercambiable), puede pasar por alguna o los tres tipos de pruebas que se describen a continuación: Pruebas A: Cumplimiento de BPM. Aquí se encuentran las soluciones orales exentas de excipientes que modifiquen la farmacocinética de la droga; gases; inhalables en solución acuosa; inhalables en suspensión con tamaño de partícula equivalente al innovador; cuya absorción no implique riesgo. Aproximadamente se registra en esta categoría el 54% de lo registrado. Pruebas B: Cumplimiento de BPM más perfil de disolución. Aquí se encuentran todos los sólidos orales. Aproximadamente se encuentra en esta categoría el 13% de los medicamento genéricos registrados. Prueba C: Cumplimiento de BPM más perfil de disolución más pruebas de bioequivalencia. En esta categoría se ubican



los medicamentos con margen terapéutico estrecho. Aquí se encuentran aproximadamente el 33% de los medicamentos registrados. (Herrera, 2004)

## **B. ESTUDIOS PREVIOS DE DISOLUCIÓN EN GUATEMALA**

Existen estudios previos de otros principios activos utilizando perfiles de disolución de diferentes productos farmacéuticos fabricados en Guatemala, comparados con el medicamento innovador.

1. Entre estos estudios realizados en la Universidad de San Carlos de Guatemala se pueden mencionar:
  - a) En el año 2010 Noelia Susana Solares Muralles (2010), realizó una comparación entre los perfiles de disolución de Albendazol genérico de 3 marcas comerciales de producción guatemalteca y el producto innovador según la USP 30. De acuerdo al modelo independiente (F1 y F2) sólo el producto genérico C cumplió con los factores de diferencia y similitud. (Solares Muralles, 2010, p. 46)
  - b) En el año 2009, Cristian Alejandro Castillo Vargas, realizó el análisis de todas las marcas genéricas de comprimidos de Warfarina Sódica de 5 mg producidas en Guatemala versus el medicamento de patente. Se concluyó que 2 de las 3 marcas nacionales cumplieron con el criterio de aceptación, mientras que la tercera marca genérica no cumplió. Esto indica que son productos eficaces en su absorción y tiene un tiempo de liberación similar al producto de patente. (Castillo Vargas, 2009)
  - c) En el año 2008, Ana Beatriz Velásquez Solís, realizó un estudio sobre la intercambiabilidad terapéutica entre las formulaciones de Captopril de producción guatemalteca con el producto original; *in vitro* por medio de perfiles de disolución. Se concluyó que ninguno de los 2 productos genéricos analizados poseen intercambiabilidad terapéutica con el producto

innovador; sin embargo el producto genérico A posee una velocidad de disolución similar al producto innovador. (Velásquez Solís, 2008)

- d) En el año 2008, Igor Gandarias López, realizó la determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500mg en cápsulas producidas por laboratorios nacionales comparado con el producto de referencia, mediante el establecimiento de perfiles de disolución, se comprobó la intercambiabilidad de ambos genéricos con la comparación de perfiles de disolución por medio de un enfoque dependiente de modelo utilizando el factor de similitud y de diferencia. (Gandarias, I., 2008, p.53)
- e) En el año 2007, Silvia Yaneth Sajquim Méndez, realizó la equivalencia terapéutica entre aciclovir genérico y el innovador por medio de comparación de perfiles de disolución, obtuvo que los 3 genéricos cumplen con el porcentaje de disolución obtenido a los 45 minutos en base a las especificaciones de Farmacopea de los Estados Unidos XXIX, (USP) comparado con el innovador. (Sajquim Méndez, 2007)
- f) En el año 2006, Walter Romeo Mansilla Cortez, realizó la comparación de 7 formulaciones genéricas de glibenclamida que se producen en Guatemala comparándolos con la formulación original por medio de ensayos de disolución *in vitro* según la USP 27. Cuatro muestras no cumplieron con los requisitos de disolución propuestos por la USP y solamente tres muestras cumplieron con los requisitos de bioequivalencia especificados para los coeficientes F1 y F2. Se concluyó que los productos de farmacéuticas comerciales poseen una mejor disolución que sus homólogos de distribución en salud pública. (Mansilla, C., 2006, p.41)
- g) En el año 2006, Cira Victoria Gaitán Cerezo, realizó un estudio con el objetivo de evaluar el perfil de disolución de fenitoína sódica en cápsulas de 100 mg entre el medicamento original y 3 productos genéricos manufacturados por

laboratorios nacionales y determinar si cumplían con las especificaciones de disolución según la USP 27 para perfiles de disolución. Obteniendo que en base al factor de similitud obtenido, solo un medicamento cumple con la curva del perfil de disolución al resultar similar con el de referencia. (Gaitán, 2006, p. 33)

- h) En el año 2006, José Pablo Kreltz Guzmán en su tesis ad gradum titulada: “Intercambiabilidad terapéutica entre Ranitidina genérica guatemalteca y la original por medio de comparación de perfiles de disolución, obtuvo que la ranitidina genérica guatemalteca no alcanzó el límite de similitud igual o mayor a 50 comparado con la ranitidina original. Se estableció que el medicamento genérico evaluado no es equivalente terapéutico, por lo que no se puede determinar su intercambiabilidad terapéutica con su análogo original. (Kreltz y Serrano, 2006)
2. También existen estudios realizados en la Universidad del Valle de Guatemala como tesis de graduación de la carrera de Química Farmacéutica:
- a) En el año 2005, Avser Alarcón E., llevó a cabo la evaluación del perfil de disolución de carbamazepina en tabletas de liberación inmediata a tres productos comerciales de Guatemala obteniendo que el factor de similitud para uno de los productos no muestra diferencia significativa, por lo que es equivalente terapéutico. (Alarcón, A., 2005)
  - b) En el año 2003, Hebe Barrientos M., llevó a cabo la evaluación *in vitro* de Celecoxib en preparaciones sólidas de administración oral de industrias nacionales contra el innovador obteniendo que cumplen con los criterios de disolución en el tiempo determinado. (Barrientos, 2003)

### **C. ESTUDIOS DE DISOLUCIÓN EN LATINOAMERICA:**

#### 1. Colombia:

El artículo publicado por la Universidad Nacional de Colombia, titulado “Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano” realizado por Luisa Fernanda Ponce D’León y Adriana María Jaramillo, expone el desempeño farmacocinético del medicamento genérico, en comparación con el innovador, según los perfiles de disolución de estos. (Ponce, 2004)

#### 2. Cuba

En el centro de investigación y desarrollo de medicamentos en Cuba, se desarrollo la investigación Zantac 150 y Ranitidina de producción nacional: liberación *in vitro*, donde se realizaron los perfiles de disolución de 3 lotes de Zantac (GlaxoWellcome), medicamento líder del principio activo Ranitidina (DCI) y de 3 lotes de Ranitidina 150mg de producción nacional, donde concluyeron que los lotes estudiados cumplieron con los criterio de la Food and Drug Administration (FDA) para los estudios de bioequivalencia *in vitro*.

En el año 2001 se realizó la evaluación comparativa de la liberación *in vitro* de Metildopa de producción nacional contra Aldomet, el producto innovador. En el estudio concluyen que los lotes estudiados del producto innovador y los de Metildopa de producción nacional cumplen con los criterios establecidos para los estudios de equivalencia *in vitro* y con el criterio de ensayo de disolución. (Pereda Rodríguez, et.al., 2001)

### **D. ESTUDIO DE DISOLUCIÓN EN UNIÓN EUROPEA:**

#### 1. Alemania:

En 1984 se realizó un estudio para determinar el comportamiento de disolución de varias formulaciones de Albendazol genérico, obteniendo de países subdesarrollados y se compararon con el producto innovador Zentel. Los resultados obtenidos fueron que los productos genéricos presentaron deficiente

disolución e incompleta disolución, con porcentajes entre 67-82%. El producto innovador mostro rápida y completa disolución, de 100% en el tiempo establecido. En el estudio se concluye que existe una amplia variación del comportamiento de disolución de Albendazol genérico. (Ponce D´Leon, 2004)

#### IV. JUSTIFICACIÓN

La diabetes en Guatemala con el paso de los años ha incrementado según las estadísticas que muestra el ministerio de salud. En 1994 existían 100 millones de personas con diabetes, 165 millones en el 2000, 258 millones para el 2010. Por lo que se pronostican de 300-600 millones para el 2025, siendo calificada como un problema y una amenaza para la salud pública mundial. En Centro América no existen estudios de prevalencia de la diabetes, pero la OPS estimó un total de 1,214,368 personas afectadas por la diabetes en esta área, el mayor número fue encontrada en Guatemala, con 368,700 personas, y el menor número en Belice (21,768). Por lo que el presente estudio sobre el medicamento Clorhidrato de Metformina de 850mg es importante, por ser un medicamento ampliamente utilizado por la población guatemalteca.

Así mismo, la polémica que se observa en Guatemala sobre el uso de medicamentos genéricos como sustituyentes de los medicamentos de marca, representa un hecho importante ya que se ha argumentado durante mucho tiempo que estos no tienen el mismo efecto terapéutico, sin embargo tienen precios más bajos y son más accesibles para la población de clase media baja. En algunos casos es factible determinar la intercambiabilidad terapéutica de los medicamentos a través de la comparación de perfiles de disolución de los productos genéricos y el producto innovador en el que se determina que la liberación del principio activo es similar, por lo tanto su absorción y efecto terapéutico.

En el caso de las tabletas de Clorhidrato de Metformina de 850mg frente al medicamento innovador, es posible establecer la intercambiabilidad terapéutica por medio de las pruebas de disolución *in vitro* dado que la misma pertenece a la clase III según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, en la que indica que la solubilidad relativa a la dosis es alta, y la permeabilidad intestinal es baja, siendo un criterio aceptado para realizar esta prueba. (FDA, 2000, Pp. 4-6)

El estudio demostró el comportamiento de tres medicamentos genéricos comparados con el innovador mediante los perfiles de disolución. Se concluyó que al alcanzar el mismo nivel de disolución, se obtiene el mismo resultado en absorción y se alcanzan las mismas concentraciones plasmáticas.

## **V. OBJETIVOS**

### **A. GENERAL**

Evaluar la intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Metformina genérico producidas en laboratorios nacionales comparándolo con el innovador, a través del empleo de perfiles de disolución.

### **B. ESPECÍFICOS**

1. Realizar el perfil de disolución para Clorhidrato de Metformina tabletas de 850mg entre tres genéricos de producción guatemalteca distribuidos por farmacias comerciales y el producto innovador de acuerdo con las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos XXXII.
2. Establecer el factor de similitud y el factor de diferencia entre Clorhidrato de Metformina genérico y el producto innovador.
3. Determinar el cumplimiento del porcentaje de disolución de Clorhidrato de Metformina tabletas elaboradas por industrias guatemaltecas de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXII)

## **VI. HIPÓTESIS**

Los medicamentos genéricos de Clorhidrato de Metformina en tabletas de 850mg, producidas por laboratorios nacionales son intercambiables terapéuticamente con el clorhidrato de metformina innovador, con la misma dosis y forma farmacéutica.



## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### A. UNIVERSO DE TRABAJO Y MUESTRA

El análisis se realizó con tres marcas comerciales de Clorhidrato de Metformina tabletas de 850mg producido por industrias guatemaltecas, que pertenecen a la lista de medicamentos registrados en el Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines, con actualización 10/marzo/2011. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2009)

El estudio de cada lote del medicamento genérico se realizó por duplicado y se comparó con tres lotes del medicamento innovador. La muestra consiste en doce unidades de tabletas de cada lote de fabricación en estudio.

### B. RECURSOS

#### 1. Recursos Humanos

Br. María Fernanda Fuentes Ureta	Autor
Lic. Julio Chinchilla Vettorazzi	Asesor
Lic. Julio Bonilla Posada	Co-Asesor
Licda. Marta Regina Suárez Rímola	Revisora

#### 2. Recursos Materiales

##### a) Equipo

- i. Aparato de Disolución Hanson Research SR8PLUS con Aparato 2 (Paletas).
- ii. Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Perkin Elmer Lambda 25
- iii. Balanza Analítica Mettler
- iv. Termómetro
- v. Cronómetro

#### 3. Reactivos

- a) Estándar Primario de Clorhidrato de Metformina USP

- b) Solución Madre de Fosfato de Potasio Monobásico 0.2M.
- c) Hidróxido de Sodio 0.2M.
- d) Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8
- e) Agua desmineralizada

#### **4. Cristalería**

- a) Pipetas volumétricas de 2 mL, 4mL, 5mL y 10mL.
- b) Beakers de 50 mL, 100 mL, 250mL y 1000mL.
- c) Embudos de vidrio de vástago corto.
- d) Probetas de 100 mL, 1000mL.
- e) Varillas de vidrio cortas
- f) Vasos de disolutor.
- g) Vidrio de reloj.

#### **5. Otros materiales**

- a) Bata blanca
- b) Guantes
- c) Lentes de seguridad
- d) Papel aluminio y papel absorbente
- e) Pizeta de 150 mL
- f) Propipeta
- g) Cubetas de cuarzo para espectrofotómetro UV-Vis
- h) Jeringas de plástico
- i) Espátula de acero inoxidable
- j) Gradilla
- k) Filtros para el disolutor
- l) Cánulas
- m) Papel filtro (poro de 0.45 $\mu$ m)

## C. MÉTODOS

### a) Procedimiento

De acuerdo al ensayo físico 711 de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XXXII), los requisitos de disolución especificados en la monografía individual del Clorhidrato de Metformina tabletas, indican las siguientes condiciones para la prueba de disolución: (United States Pharmacopeia XXXII / National Formulary 27, 2009, Pp.1725)

**Medio de disolución:** 1000 mL de solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8

**Aparato II:** 75 rpm

**Tiempo:** 30 minutos

La tolerancia de la prueba indica que no menos de 75% (Q) de la cantidad declarada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) disuelta en 30 minutos. (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725)

#### a) Preparación de Reactivos

##### i. Solución Estándar de Clorhidrato de Metformina

Se pesaron 17 mg del Estándar de Clorhidrato de Metformina, se realizó una disolución con agua a un balón de 100mL, se agitó para disolverlo. De ésta solución se tomó 1mL y se realizó una disolución con buffer de fosfato pH 6.8 a un balón de 10mL. Manteniendo una concentración conocida de 17  $\mu g/mL$  (0.017 mg / mL). (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725)

##### ii. Hidróxido de Sodio 0.2M

A partir de una solución NaOH 1N, 50mL en 250mL, se obtuvo una concentración 0.2M. (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725)

##### iii. Solución madre de fosfato de potasio monobásico

Se disolvió 27.22g de fosfato de potasio monobásico en 1000mL. (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725)

##### iv. Solución amortiguadora de fosfato pH 6.8

Se tomó 112mL NaOH 0.2M y 250mL de la solución madre de fosfato de potasio monobásico, y diluyó en un balón volumétrico de 1000mL con agua. (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725)

b) Curva de Calibración

La curva de calibración a 232nm se realizó con cinco diluciones y la solución madre del estándar primario USP de Clorhidrato de Metformina. Se comportó de forma lineal en un intervalo de concentraciones comprendidas entre 6.88mg – 34.4mg. Se comprobó el cumplimiento de la ley de Beer-Lambert en el intervalo de concentraciones estudiadas, por el valor del coeficiente de correlación alcanzando de 0.9997, lo que indica una relación lineal directa entre las variables concentración – absorbancia. (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725) Ver Resultados Tabla No.1 y Gráfica No. 1

c) Barrido electrónico del estándar primario de Clorhidrato de Metformina.

El barrido electrónico se realizó en un rango de 200 a 500 nm (UV-Vis) para corroborar la longitud de onda de mayor absorción del Clorhidrato de Metformina que especifica la monografía. En el Anexo II Gráfica No. 3 se observó que a 232nm se presenta una absorbancia máxima de 1.4169. Además se realizó el barrido del blanco para corregir la línea base eliminando la absorción de interferentes que pueden encontrarse en los excipientes de las tabletas o en los solventes utilizados para el estudio. (Agua desmineralizada y solución amortiguadora de fosfato pH 6.8) (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725) Ver Anexo II Gráfica No. 4.

d) Procedimiento disolución

- Se colocó el volumen del medio de disolución, 1000mL de la solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8, en los vasos del disolutor.
- Se equilibró el medio de disolución a  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
- Se colocó una tableta en el medio de disolución.
- Se excluyen las burbujas de aire en la superficie.

- Se operó el aparato según las condiciones establecidas (75 rpm por 30 minutos).
- Se transfirió 1mL de la solución en estudio filtrada a un balón de 50mL y se repitió el muestreo a los 10, 20 y 30 minutos.
- La muestra se diluyó con la solución amortiguadora de fosfato pH. 6.8.
- Se determinó la absorbancia de la solución de la muestra de prueba y el estándar, a la longitud de onda de 232nm y la del barrido, utilizando solución buffer de fosfato pH 6.8 como blanco. (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725)

e) Cálculo de Resultados

La cantidad de Clorhidrato de Metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) en mg se calculó utilizando la fórmula:

$$10C (A_{Mx}/A_{std})$$

En donde:

**C** = Concentración en  $\mu g$  por mL de Clorhidrato de Metformina en la solución estándar.

**A<sub>Mx</sub>** = Diferencia de absorbancias a 232nm y la del barrido de la solución de la muestra o prueba.

**A<sub>std</sub>** = Diferencia de absorbancias a 232nm y la del barrido de la solución estándar. (USP XXXII / NF 27, 2009, Pp.1725)

f) Interpretación

El modelo estadístico utilizado para la interpretación de resultados fue el modelo de acercamiento independiente que utiliza el factor de diferencia,  $f_1$  y el factor de similitud  $f_2$ , para relacionar la semejanza entre los perfiles de disolución de los medicamentos en estudio. (Diéz, 1999, P. 431)

## D. Diseño de la Investigación:

### 1. Tipo de Investigación:

La investigación científica es del tipo aplicada, y se clasifica como descriptiva correlacional, ya que tiene relación con el comportamiento de un medicamento

al exponerlo a diversos cambios, como temperatura y movimiento, así como la disolución en sí. Además, los resultados obtenidos son interpretados como una medida de equivalencia para determinar la bioequivalencia del medicamento. (Norma Oficial Mexicana, 1998)

## **2. DISEÑO METODOLOGICO**

La selección de productos analizados se realizó tomando tres marcas comerciales de Clorhidrato de Metformina fabricado por industrias guatemaltecas, que se encuentran registradas en el Departamento de Regulación y control de Productos Farmacéuticos y Afines, con actualización 10/marzo/2011. Estas tres marcas comerciales son comparadas con el producto innovador. (Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, 2009)

El estudio se llevó a cabo en lotes de 12 unidades posológicas, de tres lotes diferentes, para cada marca comercial y para el producto innovador. Los productos se adquirieron de forma aleatoria en diferentes farmacias de la ciudad. A las muestras se les realizó el análisis por duplicado en cada tiempo de muestreo (10, 20 y 30 minutos), proporcionando al estudio un grado aceptable de repetición y validez.

La cantidad disuelta del medicamento en estudio se determinó por el promedio entre lotes y repeticiones. Se aplicaron cálculos de desviación estándar y el coeficiente de variación, determinando la dispersión de los resultados, considerando que el coeficiente de variación en el primer tiempo de muestreo (10 minutos) no debe ser mayor al 20% y en los otros tiempos de muestreo (20 y 30 minutos) no debe ser mayor del 10%. (Diéz, 1999, P. 431)

En casos en donde las diferencias del coeficiente de variación en los puntos del mismo lote son más del 15% es necesario estimar el intervalo de confianza del 90% del lote analizado y el de referencia, y comparar los límites superiores del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud. El lote analizado se

considera similar al de referencia, si el límite superior del intervalo de confianza es menor o igual al límite de similitud. (FDA, 2000, Pp. 4-16)

Los resultados del perfil de disolución de todos los productos fueron lineales y repetibles con coeficientes de variación menores a 15%, de tal manera que los resultados obtenidos son confiables. (FDA, 2000, Pp. 4-16)

### **3. METODO DE ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS**

#### **a) El Factor de Diferencia ( $F_1$ ):**

Se determinó el porcentaje de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo de muestreo y fue una medida del error relativo entre las dos curvas. Idealmente, un valor de cero para  $f_1$  indica que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Por lo tanto, un valor entre 0 – 15 para  $f_1$  será consideradamente aceptable. (Diéz, 1999, P. 431); (Solares, 2010, P.46); (Velásquez, 2008)

$$f_1 = \left\{ \sum n [Rt - Tt] / \sum n Rt \right\} \times 100$$

$n$  = es el número de puntos temporales de muestreo.

$Rt$  = es el valor de disolución de la corrida de referencia en el tiempo  $t$

$Tt$  = es el valor de disolución de la corrida de prueba en el tiempo  $t$

#### **b) El Factor de Similitud ( $F_2$ ):**

Método independiente de modelo más conveniente para la comparación de perfiles de disolución, ya que son más de tres puntos temporales de disolución. La relación fue inversamente proporcional al promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determinó la cercanía de los dos perfiles. Por lo tanto, un valor entre 50 y 100 para  $f_2$  es considerado aceptable y asegura la similitud de los perfiles de disolución genérico e innovador. (Diéz, 1999, P. 431); (Solares, 2010, P.46)

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

**Log** = logaritmo base 10

**n** = número de tiempos de muestreo

**Rt** = % disuelto promedio de la referencia a cada tiempo de muestreo t

**Tt** = % disuelto promedio del producto de prueba a cada tiempo de muestreo t

Factores que se consideran para determinar el factor de similitud:

- i. Por lo menos 12 unidades fueron utilizadas en la determinación de cada perfil de disolución.
- ii. La determinación de la disolución de los productos de prueba e innovador se hicieron bajo las mismas condiciones.
- iii. Se utilizaron los valores promedio de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, y se calculó el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) utilizando las ecuaciones ya mencionadas.
- iv. Para que las curvas se consideraran similares los valores de  $f_1$  cercanos a 0 y los valores de  $f_2$  cercanos a 100. Idealmente, un valor de 0 para  $f_1$  y un valor de 100 para  $f_2$  indican que las dos curvas son iguales. Desde el punto de vista práctico esto no es posible. Generalmente, valores de  $f_1$  debajo de 15 (0-15) y valores de  $f_2$  mayores a 50 (50-100) aseguraron la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto estudiado y el de referencia. (FDA, 2001); (Diéz, 1999, P. 431).

Como sugerencia más allá de los acercamientos generales, también se consideraron las siguientes recomendaciones:

- Se realizaron 3 tiempos de muestreo.
- La curva de disolución se evaluó en su parte ascendente y en su meseta.
- El lote utilizado como referencia fue de reciente fabricación.



- Solamente se consideró una medición después de la disolución del 85% para ambos productos.
- Para aceptar los datos promedios de concentración, el coeficiente porcentual de variación en el primer tiempo de muestreo (10 minutos) no fueron mayores al 20% y los otros puntos de muestreo no fueron mayores del 10%. (Kreitz, 2006); (Solares, 2010, P.46)

### VIII. RESULTADOS

**Tabla No. 1**

#### **CURVA DE CALIBRACIÓN DEL ESTÁNDAR PRIMARIO DE CLORHIDRATO DE METFORMINA**

<b>Disolución (Concentración Inicial: 0.172mg/mL)</b>	<b>Concentración (mg/mL)</b>	<b>Concentración (mg)</b>	<b>Absorbancia 232nm</b>
<b>1/25</b>	0.00688	6.88	0.57412
<b>2/25</b>	0.01376	13.76	1.1203
<b>3/25</b>	0.02064	20.64	1.6091
<b>4/25</b>	0.02752	27.52	2.1358
<b>5/25</b>	0.0344	34.4	2.6351

**Fuente:** Datos experimentales

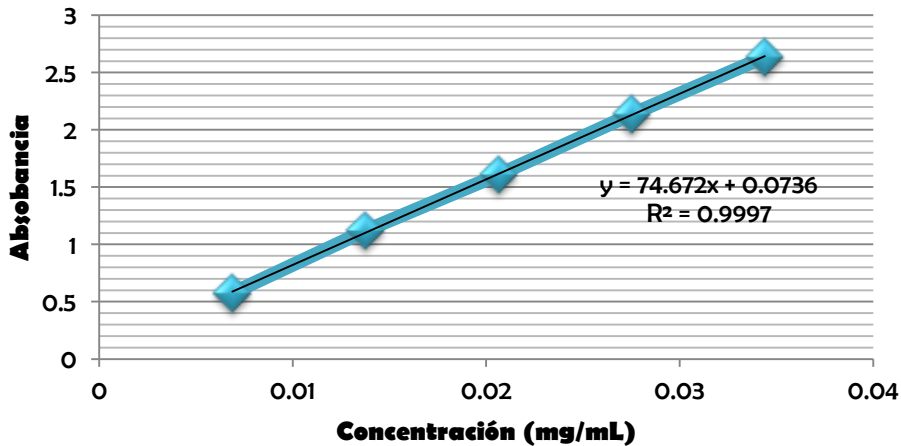
Ecuación de la Curva a 232nm

$$y = 74.672x + 0.0736$$

$$r = 0.99985$$

**Gráfica No. 1:** Curva de Calibración

### **CURVA DE CALIBRACIÓN**



**Fuente:** Datos experimentales

**Tabla No. 2**

**Comparación de porcentajes de disolución**

Los porcentajes de disolución corresponden al promedio de los tres lotes evaluados.

<b>Tiempo de muestreo en minutos</b>	<b>Concentración Promedio (%) Marca Original</b>	<b>Concentración Promedio (%) Genérico A</b>	<b>Concentración Promedio (%) Genérico B</b>	<b>Concentración Promedio (%) Genérico C</b>
<b>10</b>	59.69%	57.23%	74.58%	38.07%
<b>20</b>	92.19%	87.56%	96.50%	60.83%
<b>30</b>	101.44%	99.28%	96.92%	89.19%

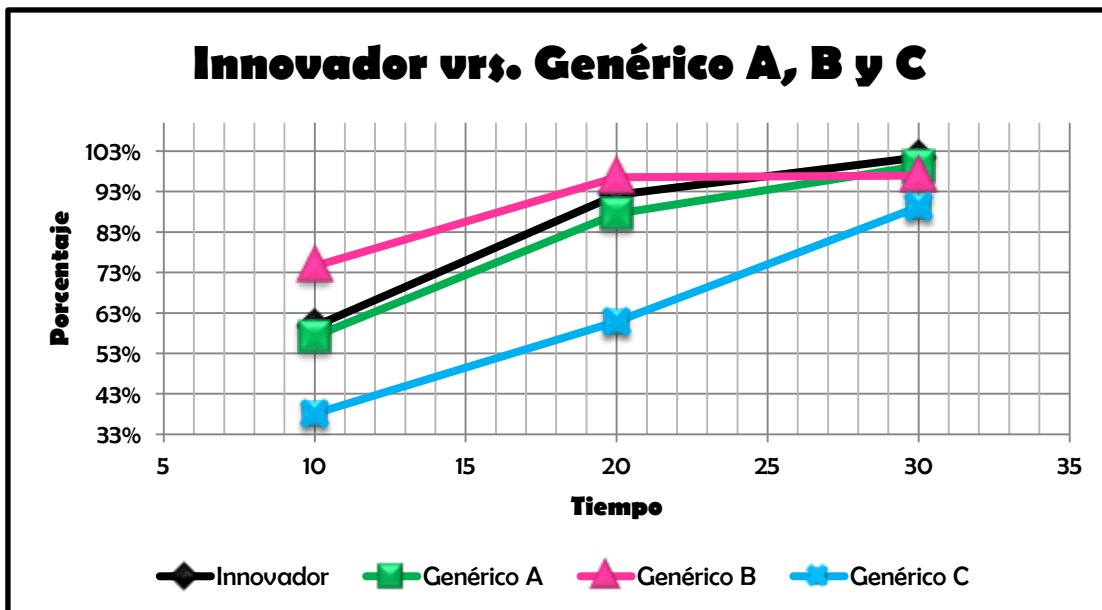
**Fuente:** datos experimentales

Ver resultados completos en Anexos II Tablas No. 4, 5, 6, 7.

**Gráfica No. 2:**

**Perfiles de disolución**

Comparación de los perfiles de Clorhidrato de Metformina genérico y el producto innovador.



**Fuente:** datos experimentales

Ver Anexos II, Gráficas A-1, A-2, A-3; B-1, B-2, B-3, C-1, C-2, C-3

**Tabla No. 3**

**Factor de Diferencia f1 y Factor de Similitud f2**

Modelo estadístico utilizado para la comparación de perfiles de disolución entre Clorhidrato de Metformina genérico y el producto innovador.

<b>Producto</b>	<b>F1 (0 - 15)</b>	<b>F2 (50 - 100)</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Genérico A</b>	3.652	73.28	Cumple
<b>Genérico B</b>	-5.795	51.40	Cumple
<b>Genérico C</b>	25,75	31.80	No Cumple

**Fuente:** Datos experimentales

Ver Cálculos en Anexo II Tablas No 9, 10, 11, 12, 13 y 14

## IX. DISCUSION DE RESULTADOS

Después de la administración oral de un producto farmacéutico, la absorción del principio activo depende principalmente de su liberación a partir de la forma dosificada, disolución bajo condiciones fisiológicas y permeabilidad a través del tracto gastrointestinal. (Diéz, 1999, P. 431) La disolución del principio activo es indispensable para la biodisponibilidad del medicamento, es decir la velocidad y medida en que se absorberá el principio activo y se hace disponible en el sitio de acción para realizar el efecto terapéutico deseado. (FDA, 2001)

La utilidad de la comparación de perfiles de disolución "*in vitro*" en principios activos que poseen ciertas propiedades de solubilidad y permeabilidad, el criterio de similitud, puede orientar la equivalencia terapéutica del genérico comparado con el innovador. Además, son utilizados principalmente para predecir el comportamiento del medicamento en estudio, prescindiendo de los estudios *in vivo* siempre y cuando sea un medicamento aceptado para el estudio. (Diéz, 1999, P. 431), (FDA, 2001).

El producto innovador se utilizó como referencia, ya que su comportamiento es considerado ideal para la comparación de los productos genéricos, siendo el primero en salir al mercado que cumple con todas las fases de desarrollo de un producto nuevo.

La investigación se basó en la comparación de perfiles de disolución de Clorhidrato de Metformina tabletas 850 mg de tres diferentes laboratorios guatemaltecos de acuerdo a especificaciones de disolución establecidos en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XXXII) con su innovador. Las muestras para la evaluación de las marcas comerciales A, B y C, corresponden a tres lotes diferentes de cada laboratorio guatemalteco, los cuales permitieron adicionalmente observar la variabilidad entre cada lote, utilizando 12 tabletas de cada uno.

Los resultados obtenidos demostraron que el medicamento innovador liberó mayor cantidad del principio activo desde el primer tiempo de muestreo (10 minutos) con respecto a los productos genéricos nacionales A y C. El producto genérico A, se comportó desde el primer tiempo de muestreo (10 minutos) hasta finalizar la disolución de forma

muy similar al innovador. El producto genérico C, mostró una liberación mucho menor respecto al innovador, manteniendo el mismo comportamiento en el tiempo de muestreo dos (20 minutos) y luego llegó a liberar un 11% menos que el innovador en el medio de disolución al finalizar la prueba (30 minutos). A diferencia de éstos el producto genérico B demostró una mayor disolución desde el primer punto de muestreo (10 minutos), que superan los resultados por el producto innovador. Ver resultados Tabla No. 2 y Gráfica No. 2

La biodisponibilidad de los medicamentos genéricos en estudio varió significativamente, pudiendo ser ésta un factor causante de fallos terapéuticos en la práctica clínica. Además, los componentes de la formulación influyen directamente en la disolución del principio activo, siendo de importancia la selección correcta de los excipientes, los cuáles permiten la liberación del componente principal que llevará a cabo el efecto terapéutico deseado.

En la tabla No. 2 se muestran los promedios de los porcentajes de los perfiles de disolución obtenidos para cada una de las marcas analizadas en comparación con el porcentaje de los perfiles de disolución del medicamento innovador. Se observó que el producto innovador y los genéricos A, B y C cumplen con el porcentaje de disolución *in vitro* según la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XXXII), ya que alcanzaron en 30 minutos no menos de 75% del principio activo declarado en la etiqueta. Así mismo, se aceptaron los promedios de las concentraciones ya que el coeficiente porcentual de variación en el primer punto de muestreo (10 minutos) de la disolución del genérico A, B y C es menor a 20%, en comparación con el medicamento innovador; y en los tiempos de muestreo subsiguientes (20 y 30 minutos) la diferencia en este valor no excedió del 10% por lo cual de acuerdo a especificaciones de FDA es permitido el uso de datos medios. (Kreitz, 2006); (Solares, 2010, P.46)

La comparación estadística de los perfiles se realizó mediante el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ). Se demostró que el genérico nacional A cumple con el factor de diferencia y el factor de similitud, ya que los valores se encontraron dentro de los rangos de aceptación. El producto genérico B, cumple con el

factor de similitud encontrándose en el límite de aceptación. El factor de diferencia para el genérico B es un resultado negativo, valor cercano a "0" (cero) que indica que en el primer punto de muestreo (10 minutos), el genérico B se comporta mucho mejor que el medicamento innovador, ya que se disuelve en mayor proporción con referencia del innovador. Sin embargo al final de la disolución no liberó completamente toda la cantidad del principio activo. (Ver Anexos II: Gráfica B-1) El producto genérico C, no cumple con el factor de diferencia por encontrarse los valores por arriba del límite superior para liberación de principio activo entre los perfiles. Al igual para el factor de similitud se determinó que no cumple para dicho genérico ya que los valores obtenidos se encuentran por debajo de 50. Éstos resultados son comparados a las especificaciones según la Clasificación Biofarmacéutica, que hace notar que las curvas se consideran similares cuando los valores de  $f_1$  se acercan a 0 o son menores a 15, y los valores de  $f_2$  se acercan a 100 o mayores de 50, con lo cual se asegura la igualdad o equivalencia de las dos curvas y por lo tanto del rendimiento de los productos genéricos, con respecto al de referencia. (FDA, 2001) Ver Tabla de Resultados No. 2 y Anexos II, Tablas No. 9, 10, 11, 12, 13 y 14

Con los resultados obtenidos se puede deducir que el genérico A y B garantizan una eficiente absorción y efecto terapéutico debido a que liberaron el principio activo de forma similar al innovador, infiriendo que son intercambiables con el innovador. Por tales razones se puede proseguir con las pruebas *in vivo*, debido a que el criterio final de bioequivalencia se realiza mediante un estudio clínico o de bioequivalencia *in vivo*. El producto genérico C no cumple la prueba de disolución *in vitro*, por lo que debe evaluarse el análisis fisicoquímico de materias primas y la reformulación de productos. Además, es necesario que sea verificado con mejores criterios los análisis previos a su aceptación para su comercialización, siendo éste un paso crucial para evitar que medicamentos que no cumplen con los criterios de aceptación sean los causantes de fallos terapéuticos indeseables en la población guatemalteca.

La comparación de perfiles de disolución entre Clorhidrato de Metformina innovador y Clorhidrato de Metformina genérico A y B establecieron que son medicamentos similares mas no intercambiables terapéuticos, sin embargo se permitió

establecer las bases para la planificación de un estudio clínico *in vivo*, que permitirá a la población la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos. Además es importante mencionar que en los estudios de equivalencia terapéutica, no determina la calidad del medicamento genérico.

Con éste estudio se demostró la utilidad de realizar perfiles de disolución tomando tres puntos de muestreo y no solamente disolución con un punto final de muestreo, ya que se comprobó que aunque todos los genéricos nacionales cumplan con el criterio de disolución indicado por la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XXXII), no cumplen todos con el criterio estadístico  $f_1$  y  $f_2$  para el perfil de disolución.



## **X. CONCLUSIONES**

1. De acuerdo a resultados obtenidos en el estudio, el Clorhidrato de Metformina genérico, tabletas 850mg. elaborados por tres industrias guatemaltecas dos se consideran equivalentes terapéuticos del medicamento de referencia.
2. El medicamento innovador liberó mayor cantidad del principio activo desde el primer tiempo de muestreo hasta el final de la disolución que el genérico A y C.
3. El producto genérico B demostró una mayor disolución del principio activo en el tiempo de muestreo uno y dos (10 y 20 minutos) que el producto innovador.
4. Existe semejanza entre los perfiles de disolución obtenidos para los medicamentos de prueba correspondientes a las marcas A y B y el medicamento innovador analizado.
5. El producto innovador y los genéricos nacionales A, B y C cumplieron con las especificaciones de disolución *in vitro* según la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP XXXII), ya que alcanzaron en 30 minutos más del 75% del principio activo declarado en la etiqueta.
6. Los productos genéricos A y B cumplen con los factores de Diferencia y de Similitud, ya que presentaron valores cercanos y dentro del rango de aceptación (0-15 y 50-100)
7. El producto genérico C no cumple con el factor de Diferencia y de Similitud, ya que al compararlo al con el producto innovador presentó valores fuera del rango de aceptación (0-15 y 50-100).

## **XI. RECOMENDACIONES**

1. Mantener un tiempo prudente de cada toma de muestra entre cada vaso del disolutor ya que si se retrasa un tiempo más la toma de muestra la probabilidad de aumentar la desviación entre cada tableta aumenta.
2. Es necesario realizar pruebas para determinar la humedad y corroborar la pureza del estándar, ya que mínimos cambios en este pueden modificar los valores de la concentración obtenidos.
3. Realizar la curva de calibración con estándar primario de referencia para verificar que la trazabilidad sea conocida y certificada.
4. Verificar que todos los equipos utilizados estén calibrados y certificados para evitar desviaciones innecesarias en el estudio.
5. El estándar debe ser almacenado en un lugar limpio, seco y de baja humedad, para evitar que éste se contamine o aumente el porcentaje de humedad del mismo y afecte con la concentración requerida para la comparación.
6. Solicitar que se realicen monitoreos constantes de manera aleatoria en el mercado para verificar que el medicamento genérico cumpla con las especificaciones establecidas según su registro sanitario.
7. Solicitar al Departamento de Regulación y Control de Productos Farmacéuticos y Afines la actualización de su base de datos con los nuevos registros de medicamentos para que puedan ser tomados en cuenta para estudios posteriores.
8. Los perfiles de disolución deben de realizarse bajo las mismas condiciones físicas, químicas y ambientales para disminuir la probabilidad de sesgo en los resultados finales.

## XII. REFERENCIAS

1. Aiche J. M., Devissaguet A. M., Guyot-Hermann. (1983). *Biofarmacia*. 2ª. Ed. Editorial Manual Moderno. México. D.F. 487pp.
2. Alarcón E. Avser I. (2005). Evaluación de los Perfiles de Disolución de Carbamazepina en Tabletas de Liberación Inmediata de Tres Productos Comercializados en Guatemala. Departamento de Química Farmacéutica. Facultad de Ciencias y Humanidades. Universidad Del Valle de Guatemala.
3. Arias, T. D. 1999. *Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso, Organización Panamericana de la Salud*: Editor José León Tapia - 312 páginas.
4. Barrientos, H. (2003). Evaluación de la disponibilidad In Vitro de Celecosib en preparaciones sólidas de administración oral. Guatemala: Universidad del Valle de Guatemala, (tesis de graduación).
5. Castillo Vargas, C. A. (2009). Perfil de disolución de Comprimidos de Warfarina Sódica de 5mg de todas las marcas genéricas guatemaltecas comparado con la marca líder. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 55p.
6. Cid Carcomo, E. (1982). Introducción a la Farmacocinética. Secretaria General de la Organización de los Estados Americanos Washinton, D.C. Santiago: Chile.
7. Comisión de Autorización Sanitaria. (2009). *Genéricos Intercambiables*. México, D.F. Última actualización abril del 2011 por COFEPRIS. Revisado abril 05, 2011. Recuperado de: <http://www.cofepris.gob.mx/work/sites/cfp/resources/LocalContent/400/1/gi.htm>
8. Comunidades de divulgación científico técnica. (2005). Transporte a través de Membrana. Absorción de un Fármaco y Vías de Administración. Revisado mayo 18, 2011. Recuperado de <http://www.elergonomista.com/galenica/ladme.htm>.
9. Consumers Union of U.S., Inc. (2007). *Medicamentos Orales Para la Diabetes Tipo II*. Revisión abril 02, 2011. Recuperado de <http://www.consumerreports.org/health/resources/pdf/best-buy-drugs/DbtesSp5Jan112008final.pdf>.

10. De Gandarias López, I. (2008). Determinación de la intercambiabilidad de amoxicilina genérica de 500 mg en cápsulas, producidas por laboratorios nacionales, comparado con el producto de referencia mediante el establecimiento de perfiles de disolución. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 53p.
11. Díez Rodrigálvarez, M. (1999). Genéricos: Claves para su conocimiento y comprensión. Madrid, España. Editores Médicos S.A. 431p.
12. Doménech J., Martínez, J., Plá, J. (1998). Biofarmacia y Farmacocinética, Vol. I y II, Ed. Síntesis. Madrid.
13. FDA Guidance for Industry. (2000). *Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System*. E.E.U.U.: CDER (Center for Drug Evaluation and Research). Doc. Tec. 2000. 17p. (p.4-16).
14. FDA Guía para la Industria. (2001). *Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Estados Unidos. CDER (Centro de Evaluación e Investigación de Drogas. Recuperado de <http://www.fda.gov/cder/guidance.htm>
15. FDA y la Prueba de Disolución: Establecimiento de Especificaciones de Disolución y Dispensación Biofarmacéutica. Pp. 1-92. Recuperado de [www.paho.org/Spanish/ad/th/s/ev/BE-FDAModulo2-1.ppt](http://www.paho.org/Spanish/ad/th/s/ev/BE-FDAModulo2-1.ppt).
16. Gaitán Cerezo, C.V. (2006). Contribución al Estudio de Perfil de Disolución de Fenitoína Sódica, en Cápsulas Manufacturadas por Laboratorios Nacionales. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 33p.
17. García Arieta A., Hernández García C., Avendano Sola C. (2010). *Regulación de los medicamentos genéricos: evidencias y mitos*. Sistema Nacional de Salud. Volumen 34, Nº 3/2010. 71-82pp. Revisado marzo 10, 2011. Recuperado de <http://www.aemps.es/actividad/publicaciones/docs/GarciaArietaRevTerapVol34N32010.pdf>
18. Genaro, A.R. (2003). *Remington Farmacia*. 20ª Ed. México. Médica Panamericana. Tomo I. Pp. 1155-1165, 1858, 1859.

19. Hardman, J. y Limbard, L. (2002). Goodman & Gilman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 10a Ed. México. McGraw Hill. Volumen II. Pp. 1334 – 1337.
20. Herrera Catalán, N. (2004). *Genéricos y Bioequivalencia: Balance y Perspectivas en América Latina*. Acción Internacional para la Salud. (AIS). Lima; Perú. Pp. 4-9.
21. Instituto de Salud Pública de Chile. (2007). “*Metformina Clorhidrato Comprimidos de 500 mg y 850 mg*”. Chile. Última revisión febrero 21, de 2007. Revisado Junio 10, 2011. Recuperado de: <http://www.ispch.cl/encabezado/folletos/doc/METFORMINA2.pdf>
22. Kreitz, J. P. y Serrano Vives, E. (2006). Intercambiabilidad Terapéutica entre Ranitidina Genérica Guatemalteca y Original por medio de la comparación de} Perfiles de Disolución. Tesis Licenciado en Química Farmacéutica. Universidad de San Carlos de Guatemala. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Escuela de Farmacia.
23. Mansilla Cortez, W.R. (2006). Comparación de las Cinéticas de Disolución de Genéricos de Glibenclamida de Producción Nacional para determinar su Similitud en Biodisponibilidad con respecto a la Presentación Original. Guatemala: Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 41p.
24. Martínez Lanao J. (2003). Conceptos en Farmacocinética clínica. Capítulo 8. En: Manual de Farmacia Clínica y Atención Farmacéutica. Herrera Carranza J. Elsevier España. p. 143-74.
25. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, (2009). *Registros Sanitarios de Medicamentos Vigentes*. Dirección General de Regulación, Vigilancia y Control de la Salud. Unidad de tecnologías de la información -DGRVCS-MSPAS- Revisado marzo 18, 2011. Recuperado de: [http://portal.mspas.gob.gt/consulta\\_de\\_registros\\_sanitarios\\_de\\_medicamentos\\_vigentes.html](http://portal.mspas.gob.gt/consulta_de_registros_sanitarios_de_medicamentos_vigentes.html), última actualización: marzo 10, 2011.
26. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA1-1998, *Medicamentos Genéricos intercambiables*. Revisado marzo 03, 2011. Recuperado de <http://info4.juridicas.unam.mx/ijure/nrm/1/242/default.htm?s=iste>

27. Organización Mundial de la Salud –OMS-. (1996). *Productos farmacéuticos de fuentes múltiples (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable*. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas. 34° informe. OMS Serie de Informes Técnicos 863. Anexo 9. Ginebra.
28. Ponce D´Leon, L.F., Jaramillo, A.M. (2004). Estudio de bioequivalencia *in vitro* de cuatro productos de amoxicilina del mercado colombiano. Universidad Nacional de Colombia.
29. Ponencia de la Organización Panamericana de la Salud, Red Panamericana para la armonización de la Reglamentación Farmacéutica. (2005). IV Conferencia. Documento Borrador. Criterios científicos para los ensayos de bioequivalencia (*in vivo* e *in vitro*), las bioexenciones y las estrategias para su implementación. República Dominicana. Doc. Tec., 2005. 43 p.
30. Pentikainen PJ. (1986). *Bioavailability of metformin*. Comparison of solution, rapidly dissolving tablet, and three sustained release products. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*. 24:213-220.
31. Pereda Rodríguez, Diana; Pérez Souto, Néstor; Martínez Miranda, Lisette; Chang Valdés, Aleyda. (2001). *Revista Cubana de Farmacia, Evaluación comparativa de la liberación in vitro de Metildopa de producción nacional contra Aldomet ®*. Ciudad de la Habana ene.-abr. 2001 Cuba. *Rev. Cubana Farm.* v.35 n.1. Editorial Ciencias Médicas. Revisado marzo 22, 2011. Recuperado de: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75152001000100002](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152001000100002)
32. Rabasco Álvarez, Antonio M<sup>a</sup>. (2002). *Biofarmacia y Farmacocinética Básica*. [www.valium.es](http://www.valium.es) Revisado mayo 18, 2011. Recuperado de <http://www.valium.es/enfermeria/Biofarm-Farmacoc.pdf>
33. Sajquim Méndez, S. Y. (2007). *Equivalencia terapéutica entre Aciclovir Genérico y el Innovador por medio de comparación de perfiles de disolución*. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia).
34. Solares Muralles, N.S. (2010). *Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el producto innovador*. Guatemala:

- Universidad San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia). 46p.
35. United States Pharmacopeia USP XXIX & National Formulary, NF XXIV. (2006). Toronto. Convention Inc. Toronto, Web Com Limited. Pp. 62, 2910-2919, 3188-3193.
36. United States Pharmacopeia XXXII / National Formulary 27. (2009). *the official compendia of standards*. United States. Volume No. 32 (6), Chapter XVII: Dissolution. Pp. 1725.
37. Velásquez Solís, A. B. (2008). Comparación del perfil de disolución del Captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, (tesis de graduación, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia).

## XIII. ANEXO I

### A. GENERALIDADES:

#### 1. Especialidades Farmacéuticas

Estas pueden agruparse en cuatro categorías desde el punto de vista de la titularidad (o derechos de propiedad) de la investigación realizada con la molécula en cuestión: Innovador, Licencia, Copias y Genéricos. (Consumers Union, 2007)

##### a) Medicamento Original, Innovador o de Patente

Medicamento que resulta de un proceso de investigación, que está protegido por una patente y es fabricado exclusivamente por el laboratorio farmacéutico que lo desarrollo. Se denomina por el nombre de la sustancia activa y por un nombre o marca comercial. (Consumers Union, 2007)

Es aquel medicamento que contiene un principio activo nuevo, al cual se le ha realizado una investigación completa de su desarrollo, desde su síntesis química hasta su utilización clínica. (Arias, 1999)

##### b) Medicamento con Licencias o Segundas Marcas

Son los mismos productos que el medicamento innovador, con o sin patente, comercializados por otras compañías farmacéuticas, con autorización expresa del laboratorio investigador. En esta categoría se pueden, por lo tanto, agrupar todas aquellas especialidades que salen al mercado después del innovador, conteniendo el mismo principio activo y su comercialización se la realiza con un nombre distinto al innovador y muchas veces se registra la marca. (Arias, 1999)



La solicitud del medicamento consiste en este caso en documentación cedida por el primer laboratorio, que tras un acuerdo comercial proporciona toda la información técnica necesaria de su propio expediente de registro, constituyendo medicamento clónico del original. De esta manera el laboratorio innovador trata de sumar el potencial de diversas redes comerciales introduciendo un mismo producto. (Arias, 1999)

**c) Denominación Similar, no Innovador o Copia:**

Son medicamentos que no han pasado por ninguna prueba de intercambiabilidad, por lo que aun cuando tengan el mismo principio activo, forma farmacéutica, cantidad de fármaco, etc. la forma de preparación, o los aditivos que se usen en su elaboración pueden hacer variar su biodisponibilidad, o sea su comportamiento dentro del organismo, por lo que definitivamente los medicamentos “similares” no pueden considerarse intercambiables con el medicamento innovador. (Consumers Union, 2007)

**d) Medicamento Genérico intercambiable o GI:**

Medicamento con el mismo fármaco o sustancia activa, vía de administración, concentración o potencia que el medicamento innovador que después de haber pasado pruebas de intercambiabilidad ha demostrado ser igual o equivalente al producto innovador. Se denomina por el nombre de la sustancia activa.

Su denominación genérica es:

- i. Nombre empleado para distinguir un principio activo que no está amparado por una marca de fábrica. Es usado comúnmente por diversos fabricantes y reconocido por la autoridad competente para denominar productos farmacéuticos que contienen el mismo principio activo. (Arias, 1999)

- ii. Nombre que corresponde al adoptado por la legislación de un país y que usualmente coincide con la Denominación Común Internacional (DCI), propuesta por la OMS. Este nombre es el que se emplea en las diversas farmacopeas para identificar las respectivas monografías. (Genaro, 2003, Pp. 1155-1165, 1858, 1859)

## 2. Terminología importante

- a) **Alternativa Farmacéutica:** Forma farmacéutica que contiene idéntica porción activa de la molécula o su precursor, pero no necesariamente en la misma cantidad o forma farmacéutica y cumplen, en forma individual, con los requisitos de la farmacopea. (Tesis Gandarias, 2008, P. 53) y (Cid Carcomo, 1982)
- b) **Intercambiabilidad:** Un Producto farmacéutico intercambiable es uno que es terapéuticamente equivalente a un producto comparador (referencia). (OPS, 2005, p. 43) y (Tesis Gandarias, 2008)

## 3. La Biofarmacia

Estudia la influencia de la formulación y la técnica de elaboración de un medicamento sobre su actividad terapéutica. En ella se consideran los efectos de la forma de dosificación sobre la respuesta biológica y los factores que pueden afectar al principio activo y a la forma farmacéutica que lo incluye. (Rabasco Álvarez, 2002)

En los últimos años la biofarmacia ha cobrado mucha importancia debido a la necesidad de hacer pruebas de bioequivalencia a los medicamentos **genéricos intercambiables**.

Una prueba de bioequivalencia no es otra cosa que compara que 2 productos farmacéuticos tengan una biodisponibilidad que sea estadísticamente igual, estas pruebas pueden ser de dos tipos:

- a) In vitro: disolución
- b) In vivo: usando pacientes

La Biofarmacia para realizar estos y otros estudios está íntimamente relacionada con muchos de los principios de la farmacocinética tanto clásica como la Poblacional o la Clínica, así como también requiere del uso de modelos que expliquen estos fenómenos. (Rabasco Álvarez, 2002)

### **a) Biodisponibilidad y Bioequivalencia**

La biodisponibilidad o disponibilidad fisiológica es un parámetro específico de un medicamento concreto, que queda caracterizado, a su vez, por otros dos parámetros: la cantidad de principio activo absorbido a partir de una determinada forma farmacéutica y la velocidad a la que se produce dicho fenómeno. (Rabasco Álvarez, 2002)

Puede definirse como la fracción de fármaco administrado que alcanza la circulación general y la velocidad con que ocurre dicho proceso. Se expresa en porcentaje, pudiendo encontrar valores desde muy próximos a 0 (fármacos con una absorción muy pobre, o con importantes efectos de primer paso) hasta alcanzar el 100%, que indicaría que la totalidad del fármaco administrado ha llegado a la circulación sistémica sin sufrir ningún tipo de pérdida. Como patrón de referencia, la administración intravenosa de cualquier medicamento se considera que tiene una biodisponibilidad del 100%. (Rabasco Álvarez, 2002) y (Comisión de Autorización Sanitaria, 2009)

**b) Tipos de equivalencia:**

- i. **Equivalencia química:** se produce cuando se incorporan en dos formas farmacéuticas, a administrar por la misma vía (por ejemplo, comprimidos y cápsulas), un fármaco con dosis idénticas.
- ii. **Equivalencia farmacéutica:** corresponde a la incorporación en dos formas farmacéuticas iguales de un fármaco con dosis idénticas. Los dos medicamentos podrían incluir excipientes diferentes.
- iii. **Equivalencia biológica o bioequivalencia:** corresponde a dos medicamentos, equivalentes químicos o farmacéuticos, que posean la misma biodisponibilidad, tanto en intensidad como en velocidad, en un mismo individuo y bajo las mismas condiciones experimentales.

Por tanto, las dos curvas de niveles plasmáticos, obtenidas tras la administración de estos dos medicamentos, deben ser prácticamente superponibles. (Rabasco Álvarez, 2002)

**c) Liberación**

Conlleva varios procesos entre los cuáles se pueden mencionar:

- i. Proceso de liberación/disolución (dependerá de la vía de administración y la forma farmacéutica, que según esta podrá ser compleja, rápida y completa)
- ii. Modulación de velocidad de disolución
- iii. Cinética de disolución del principio activo (PA)
- iv. Factores relacionados con la formulación

La liberación es el primer paso del proceso en el que el medicamento entra en el cuerpo y libera el contenido del principio activo administrado. El fármaco debe separarse del vehículo o del excipiente con el que ha sido

fabricado, y para algunos autores comprende tres pasos: desintegración, disgregación y disolución. (Aiche, 1983, P. 487)

Las características de los excipientes tienen un papel fundamental, ya que tienen como una de sus funciones el crear el ambiente adecuado para que el fármaco se absorba correctamente. Es por ello que medicamentos con la misma dosis, pero de distintas marcas comerciales pueden tener distinta bioequivalencia, es decir, alcanzan concentraciones plasmáticas distintas, y, por tanto, efectos terapéuticos diferentes. (Aiche, 1983, P. 487)

#### **d) Disolución**

Se define al proceso de fragmentación de una forma farmacéutica o una sustancia en moléculas o iones dispersos homogéneamente en un líquido, generalmente agua, una solución acuosa. (Arias, 1999, P. 312)

La velocidad de disolución es un elemento clave en el control de la duración del efecto del fármaco, y por ello, diferentes formas del mismo medicamento pueden tener los mismos ingredientes activos, pero difieren en la velocidad de disolución. (Aiche, 1983, P. 487)

#### **e) Absorción**

Es el movimiento de un fármaco desde el sitio de administración hasta la circulación sanguínea. O dicho de otra forma, la interacción de la molécula con una membrana biológica, donde las características fisicoquímicas, tanto del fármaco como de la membrana, determinarán el resultado del proceso. (Doménech, 1998) y (Martínez, 2003, 143-74pp.)

Hay que tener presente la existencia de una serie de factores que modifican la absorción:

- i. *Solubilidad*: la absorción del fármaco es más rápida cuando está en solución acuosa con respecto a si está en solución oleosa, y, a su vez, ambas son más rápidas que la que presentaría en forma sólida.
- ii. *Cinética de disolución* de la forma farmacéutica del medicamento. De la misma depende la velocidad y la magnitud de la absorción del principio activo.
- iii. *Concentración del fármaco*: a mayor concentración, mayor absorción.
- iv. *Circulación en el sitio de absorción*: a mayor circulación, mayor absorción.
- v. *Superficie de absorción*: a mayor superficie, mayor absorción.

La absorción puede ser influenciada por factores adicionales, como la motilidad intestinal, abordajes quirúrgicos, ingesta simultánea de comida, o la presencia de otros medicamentos. (Doménech, 1998) y (Martínez, 2003, 143-74pp.)

La fracción de absorción depende de:

- i. Características físico-químicas del fármaco: liposolubilidad, grado de ionización, peso molecular.
- ii. Características del preparado farmacéutico: forma de administración (píldora, gel, solución,...).
- iii. Vías de administración.
- iv. Factores fisiológicos: edad (en niños y ancianos la absorción disminuye).
- v. Factores patológicos: enfermedades que afectan a la absorción de fármacos.
- vi. Factores yatrógenos: interferencia que puede existir entre un medicamento y la absorción de otro.
- vii. Velocidad de absorción: cantidad de fármaco que se absorbe por unidad de tiempo.
- viii. Vida media de absorción: tiempo que tarda en reducirse a la mitad, la cantidad de fármaco disponible para absorberse.

Cuanto mayor sea la vida media de absorción, menor será la velocidad de absorción. (Comunidades de divulgación científico técnica, 2005)

Una forma farmacéutica oral debe permitir que el fármaco entre en contacto con los fluidos gastrointestinales para que pueda disolverse. Por esto la forma farmacéutica debe desintegrarse y liberar el principio activo. (Aiche, 1983, P. 487)

Aunque una fracción pequeña donde la dosis se absorbe desde el estómago, la mayor parte se absorbe una vez evacuado el estómago. El vaciamiento gástrico es un factor que influye en la velocidad de absorción, y está sujeto a una enorme variabilidad debido a que a su vez muchos factores lo influyen:

- i. El contenido gástrico: el aumentar el contenido, la velocidad de vaciado disminuye. La velocidad disminuye aún más cuando se ingieren alimentos que contienen lípidos o ácidos grasos.
- ii. La postura corporal: el vaciamiento es más rápido cuando la persona está de pié, que cuando está sentada o acostada; además se ha teorizado que el yacer sobre el lado izquierdo retarda mas el vaciamiento gástrico.
- iii. El estado mental: la tensión o la ansiedad pueden aumentar la velocidad del vaciamiento gástrico y estados depresivos tienden a reducirla. (Aiche, 1983, P. 487)

#### La absorción por administración oral:

Es el método más cómodo y con menores inconvenientes por su mayor seguridad y menor precio. Ésta absorción es posible a lo largo del tracto gastrointestinal, excluyendo al esófago e incluyendo a la cavidad bucal, cuando el contacto con la superficie de absorción sea prolongada. La

absorción tiene importancia según el nivel del aparato digestivo: (Aiche, 1983, P. 487)

- i. Cavidad bucal: existen condiciones favorecedoras para la absorción de fármacos: epitelio pluricelular estrecho, pH débilmente ácido y una rica vascularización que permite un paso rápido a través de la mucosa oral hacia el medio sanguíneo.
- ii. Estómago: su vascularización reducida ofrece una limitada superficie de absorción.
- iii. Intestino delgado: se encuentran características anatómicas y fisiológicas más favorables para la absorción. (Aiche, 1983, P. 487)

#### 4. Equivalencia

Relación entre dos productos farmacéuticos que son equivalentes farmacéuticos y muestran idéntica biodisponibilidad por lo cual, después de administrados en la misma dosis, son similares a tal grado que sus efectos serían esencialmente los mismos. La equivalencia puede ser definida de varias formas:

- a) **Equivalencia Química**: indica que dos o más formas farmacéuticas contienen las cantidades rotuladas de la droga.
- b) **Equivalencia Clínica**: se presenta cuando dos o más formas farmacéuticas de la misma droga producen efectos in vivo idénticos medidos por una respuesta farmacológica o por el control de un síntoma o de una enfermedad.
- c) **Equivalencia Terapéutica**: implica que se espera el mismo resultado clínico de dos marcas de un producto farmacéutico y la misma potencia. (Genaro, 2003, Pp. 1155-1165, 1858, 1859)

#### 5. Criterios para determinar si un Medicamento deberá ser sometido a Bioequivalencia.

##### a) Criterio 1: Forma Farmacéutica



- i. Todas las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata.
- ii. Todas las formas farmacéuticas de liberación modificada.
- iii. Todas las formas farmacéuticas no orales de acción sistemática (rectales, vaginales, transdérmicas).
- iv. Formas farmacéuticas con combinación de activos.

**b) Criterio 2: Margen Terapéutico Estrecho**

- i. Deben ser considerados todos aquellos medicamentos en los que la relación entre concentración terapéutica y su concentración tóxica sea muy cercana, así como todos aquellos medicamentos que presenten efectos tóxicos a sus concentraciones terapéuticas.

**c) Criterio 3: Grupo Terapéutico**

- ii. Todos aquellos medicamentos en los siguientes grupos terapéuticos debido a la necesidad de mantener concentraciones plasmáticas estables y ser utilizadas para el tratamiento de padecimientos graves:
  - Antibióticos
  - Hormonales
  - Antineoplásicos
  - Cardiotónicos
  - Antiepilépticos
  - Inmunosupresores
  - Virostáticos
  - Hipoglucemiantes

**d) Criterio 4: Farmacocinético**

- i. Medicamentos con Farmacocinética no lineal
- ii. Medicamentos con baja absorción conocida
- iii. Medicamentos que presenten un alto metabolismo de primer paso (mayor de 70%)
- iv. Medicamentos con vías metabólicas combinadas
- v. Medicamentos sin información sobre su Farmacocinética

**e) Criterio 5: Físicoquímico**

- i. Fármacos con baja solubilidad
- ii. Fármacos con polimorfismo
- iii. Fármacos altamente inestables (Hardman, 2002, Pp. 1334 - 1337)

**6. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica**

En base a la solubilidad y permeabilidad gastrointestinal de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS), desarrollado por la FDA.

**Caso 1:** Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

**Caso 2:** Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

**Caso 3:** Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

**Caso 4:** Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0.1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico. (USP XXIX, 2006, Pp. 62, 2910-2910, 3188-3193) y (FDA, 2009, Pp. 92)

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en

medios múltiples. (USP XXIX, 2006, Pp. 62, 2910-2910, 3188-3193) y (FDA, 2009, Pp. 92)

En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una correlación in vivo-in vitro (IVIVC). Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4 (es decir, baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco. (USP XXIX, 2006, Pp. 62, 2910-2910, 3188-3193) y (FDA, 2009, Pp. 92)

**Solubilidad:** El límite de la clase de solubilidad se basa en la dosis de mayor concentración de un producto que es sujeto de la solicitud de bioexención. Una sustancia medicamentosa se considera altamente soluble cuando la dosis de mayor concentración es soluble en 250ml o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1-7.5. El volumen estimado de 250ml se deriva de los protocolos típicos de los estudios de bioequivalencia que prescriben la administración de un producto farmacéutico a voluntarios humanos en ayunas con un vaso (aproximadamente 8 onzas) de agua. (Hardman, 2002, Pp. 1334 - 1337)

**Permeabilidad:** El límite de la clase de permeabilidad se basa indirectamente en el grado de absorción de una sustancia medicamentosa en humanos y directamente en las mediciones de la tasa de transferencias de masa a través de la membrana intestinal humana. Alternativamente, pueden usarse sistemas no humanos capaces de predecir el grado de la absorción del fármaco en los humanos (por ejemplo, métodos de cultivo de células epiteliales *in vitro*). A falta de evidencias que sugieran inestabilidad en el tracto gastrointestinal, se considera una sustancia medicamentosa altamente permeable cuando se determina que el

grado de la absorción en los humanos es un 90% o más de una dosis administrada con base en una determinación de balance de masas o en comparación con una dosis intravenosa de referencia. (Hardman, 2002, Pp. 1334 - 1337)

De acuerdo a este sistema el clorhidrato de metformina se clasifica en clase 3 que me indica que el fármaco tiene una alta solubilidad y baja permeabilidad; siendo un criterio aceptado para establecer las especificaciones de disolución solamente en un estudio *in vitro*. (USP XXIX, 2006, Pp. 62, 2910-2910, 3188-3193)

## **B. DISOLUCIÓN *IN VITRO***

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución *in vitro* puede ser relevante a la predicción del rendimiento *in vivo*. En base a estas consideraciones generales, se utilizan las pruebas de disolución *in vitro* para las formas de dosificación oral sólidas, para evaluar la cantidad de producto medicinal lote a lote, guiar el desarrollo de nuevas formulaciones y determinar la equivalencia terapéutica entre medicamentos genéricos e innovadores, por lo tanto su intercambiabilidad. (OMS, 1996); (Diez, 1999, 431p); (Norma Oficial Mexicana, 1998) y (Comisión de Autorización Sanitaria, 2009)

Además se establecen las especificaciones de disolución *in vitro* para asegurar la constancia de tanda en tanda y para indicar posibles problemas con la biodisponibilidad *in vivo*.

Para las solicitud de fármacos nuevos (New Drug Application, NDA), las especificaciones de disolución deberán basarse en tandas clínicas, de biodisponibilidad fundamental y/o bioequivalencia aceptables. Las especificaciones de disolución de las NDA deberán basarse en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollar el fármaco y el rendimiento *in vitro* de tandas de prueba

apropiadas. En el caso de un producto medicinal genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia que figura en la lista. Se confirman las especificaciones probando el rendimiento de disolución del producto medicinal genérico de un estudio de bioequivalencia aceptable. Si la disolución del producto genérico es sustancialmente distinta en comparación con la del fármaco de referencia que figura en la lista y los datos *in vivo* siguen siendo aceptables, se puede establecer una especificación de disolución distinta para el producto genérico. (Comisión de Autorización Sanitaria, 2009)

Una vez que se establece una especificación de disolución, el producto medicinal deberá cumplir con esa especificación a lo largo de su vida de estante. (USP XXIX & NF XXIV, 2006, Pp. 62, 2910-2919, 3188-3193)

La guía Q1A de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (*Pruebas de estabilidad de sustancias medicinales y productos medicinales nuevos*) ha recomendado que para una NDA se coloquen tres veces (dos pilotos y una de menor escala) en pruebas de estabilidad. Estas veces también pueden utilizarse para establecer especificaciones de disolución cuando existe una relación oportuna de bioequivalencia entre estas veces y tanto la vez de ensayo clínico fundamental como el producto medicinal propuesto para el mercado. (USP XXIX & NF XXIV, 2006, Pp. 62, 2910-2919, 3188-3193)

## **1. Prueba de Disolución**

Determinación de carácter farmacopéico de la velocidad de disolución de un medicamento empleando ciertos aparatos (de cesta o canasta, de paleta, etc.) y determinadas condiciones de temperatura, velocidad de agitación, naturaleza del disolvente, etc. La prueba requiere generalmente una sola medición y sus resultados se expresan en unidades de tiempo requerido para una fracción específica del medicamento presente se disuelva. (Arias, 1999, P. 312)

## **2. Prueba de Intercambiabilidad**

Son pruebas que deben aprobar los medicamentos genéricos intercambiables para demostrar que se comportarán dentro del organismo de la misma manera que el innovador. Para demostrar este comportamiento los medicamentos deberán cumplir con diferentes tipos de pruebas, dependiendo de la naturaleza del medicamento, y podrán ser:

- a) Perfil de Disolución
- b) Bioequivalencia o Biodisponibilidad. (Consumers Union, 2007)

## **3. Perfil de Disolución**

Curva que caracteriza al proceso de disolución cuando se representa gráficamente al tiempo contra la cantidad o concentración del medicamento disuelto. Existen diversas maneras de caracterizar este proceso, incluyendo la determinación de la cinética de los procesos involucrados en la disolución del medicamento presente. (Arias, 1999, P. 312); (Genaro, 2003, Pp. 1155-1165, 1858, 1859) y (Hardman, 2002, Pp. 1334-1337)

## **4. Especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata.**

- a) **Especificaciones de punto único:** Como prueba de control de calidad rutinaria. (Para productos medicinales altamente solubles y de rápida disolución.)
- b) **Especificaciones de dos puntos:**
  - i. Para caracterizar la calidad del producto medicinal.
  - ii. Como prueba de control de calidad rutinaria para ciertos tipos de productos medicinales (por ejemplo, un producto medicinal de disolución lenta o poco soluble en agua.)
- iii. **Comparación de perfiles de disolución**

- 1) Para aceptar la igualdad de productos bajo cambios relacionados con SUPAC.
- 2) Para eximir de los requisitos de bioequivalencia para las concentraciones menores de una forma de dosificación.
- 3) Para apoyar exenciones para otros requisitos de bioequivalencia.

En el futuro, un enfoque de dos puntos en el tiempo puede ser útil, tanto para caracterizar un producto medicinal como para servir de especificación de control de calidad. (USP XXIX, 2006, Pp. 62, 2910-2910, 3188-3193)

## **5. Comparaciones de los Perfiles de Disolución**

Hasta hace poco, se han utilizado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación, como:

- a) Aumento en escala,
- b) Cambios en el sitio de fabricación,
- c) Cambios en componentes y composición, y
- d) Cambios en equipos y procesos.

Un *producto cambiado* también puede ser una concentración menor de un producto medicinal previamente aprobado. Ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después de los cambios.

## **6. Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de:**

- a) Similitud global de los perfiles y
- b) Similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra.

Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método independiente de modelo o dependiente de modelo. (USP XXIX, 2006, Pp. 62, 2910-2910, 3188-3193) y (FDA, 2009, P. 92)

## **C. INFORMACIÓN FARMACOLÓGICA**

### **1. Información general**

El Clorhidrato de Metformina es un polvo cristalino de color blanco. La designación química sistemática IUPAC es Diamida *N,N*-dimetilimidodicarbonimidico. La fórmula molecular de clorhidrato de metformina es  $C_4H_{11}N_5 \bullet HCl$  y el peso molecular de 165.63 g/mol.

### **2. Farmacocinética**

#### **a) Absorción:**

Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el  $T_{max}$  se alcanza en 2,5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido de 500 u 850 mg de metformina es aproximadamente del 50 al 60 % en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida recuperada en las heces fue del 20-30 %.

Tras la administración oral, la absorción de la metformina es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal.

Con las dosis y las posologías usuales de metformina, las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan en un periodo de 24 a 48 horas y generalmente son inferiores a 1 microgramos/mL. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no exceden los 4 microgramos/mL, incluso con dosis máximas.

La alimentación reduce y retrasa ligeramente la absorción de metformina. Tras la administración de una dosis de 850 mg, se observa una



disminución del pico de concentración plasmática del 40 %, una disminución del 25 % del AUC (área bajo la curva) y una prolongación de 35 minutos en tiempo hasta alcanzar el pico de concentración plasmática. No se conoce la importancia clínica de las reducciones de estos parámetros.

## **b) Distribución**

El volumen de distribución aparente ( $V / F$ ) de la metformina después de dosis orales de tabletas de clorhidrato de metformina 850 mg promedio de  $654 \pm 358$  L. La metformina es insignificante a las proteínas plasmáticas, en contraste con las sulfonilureas, que son más del 90% de proteína vinculada. La metformina se distribuye en los eritrocitos, muy probablemente en función del tiempo. En la habitual dosis clínicas y pautas posológicas de clorhidrato de metformina, las concentraciones plasmáticas del estado de la metformina se alcanzan en 24 a 48 horas y generalmente son  $<1$  mg / ml. Durante los ensayos clínicos controlados de clorhidrato de metformina, los niveles plasmáticos máximos de metformina no superior a 5 mg / ml, incluso con dosis máximas.

## **c) Metabolismo y eliminación**

Los estudios de dosis única por vía intravenosa en sujetos normales demuestran que la metformina se excreta inalterada en la orina y no sufre metabolismo hepático (no se han identificado metabolitos en humanos) ni excreción biliar. El aclaramiento renal (ver Tabla 1) es de aproximadamente 3,5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que la secreción tubular es la principal vía de eliminación de metformina. Tras la administración oral, aproximadamente el 90% del fármaco absorbido se elimina por vía renal en las primeras 24 horas, con una eliminación de vida media plasmática de aproximadamente 6.2 horas. En la sangre, la vida media de eliminación es de aproximadamente 17,6 horas, lo que sugiere que la masa eritrocitaria puede ser un compartimiento de distribución.

La clasificación ATQ ubica a los medicamentos en cinco niveles, divididos en 14 grupos farmacológicos (1er nivel) con relación al sistema u órgano efector, con un subgrupo farmacológico (2do nivel) con relación al efecto farmacológico. El 3er y 4to nivel son subgrupos químicos/ farmacológicos y el 5to nivel es la sustancia química. (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007)

Esta se resume en la siguiente tabla:

**Tabla N° 1**

<b>Parámetro</b>	<b>Resultado</b>
Absorción	1 a 3 hrs, pudiendo llegar a 6 horas
Biodisponibilidad	50- 60 %
Cmax con 500 mg cada 12 horas un día o 1g dosis única	3.25 mcg/ml*
T máx.	2.1 y 3 horas.
T ½ plasmática	1.5 a 6.2 horas **
T1/2 Sanguínea.	17 a 17.6 horas
Unión proteínas.	Casi nula
Volumen de distribución	9.9 litros
Metabolismo	Nulo
Excreción	Renal 90%
Duración acción	3 a 4 semanas
Eliminación media	4 a 8 hrs.

\* La administración de dosis en el rango de 0.5 y 1.5 g presenta relación inversa entre dosis ingerida y absorción, lo que supone la existencia de un proceso de absorción activo y saturable.

\*\* La diferencia entre t1/2 plasmática (1.5 a 6.2 horas) y t1/2 sanguínea (17.6 horas), sugiere que la metformina se distribuye dentro de los eritrocitos. (Pentikainen, 1986)

### **3. Farmacodinamia**

La metformina es una biguanida con efectos antihiper glucemiantes, que reduce la glucosa en plasma postprandial y basal. No estimula la secreción de insulina, por lo que no provoca hipoglucemia. (Pentikainen, 1986)

- **La metformina actúa por medio de 3 mecanismos:**

Reducción de la producción hepática de glucosa mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis **(2)** en el músculo, incrementando la sensibilidad a la insulina, mejorando la captación de glucosa periférica y su utilización **(3)** y retraso de la absorción intestinal de la glucosa.

- La metformina estimula la síntesis intracelular del glucógeno actuando sobre la glucógeno sintetasa.
- La metformina incrementa la capacidad de transporte de todos los tipos de transportadores de membrana de glucosa (GLUT).
- Es 10 veces menos productora de acidosis láctica.
- Tiene una duración de acción de tres a cuatro semanas.
- No provoca aumento de peso corporal, si favorece su reducción y una vez logrado lo mantiene en ese peso.
- Los niveles terapéuticos después de la ingestión de alimentos son de 1 a 2 mcg/ml, las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan entre 24 y 48 horas y se mantienen en alrededor de 1 mcg/ml. Los niveles plasmáticos máximos no exceden los 5 mcg/ml aún a dosis máximas de 3000 mg. (Pentikainen, 1986)

En humanos, independientemente de su acción sobre la glucemia, la metformina presenta efectos favorables sobre el metabolismo lipídico. Este hecho se ha demostrado con dosis terapéuticas en estudios controlados a medio o largo plazo: la metformina reduce el colesterol total, el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos. (Pentikainen, 1986)

#### **4. Contraindicaciones:**

No administrar este medicamento en los siguientes casos:

- Hipersensibilidad a la metformina clorhidrato o a alguno de los componentes del producto.
- Desestabilización severa de la Diabetes (cetoacidosis o pre-coma).
- Insuficiencia renal o disfunción renal (aclaración de creatinina < 60 ml/min)
- Enfermedades infecciosas (ej.: infección respiratoria, urinaria)

- Después de un examen de rayos X que involucre el uso de contrastes ionizados (ej.: urografía intravenosa, angiografía)
- Enfermedad que pueda causar falta de oxígeno a tejidos (falla cardíaca, infarto reciente al miocardio, insuficiencia respiratoria, shock, infección grave).
- Insuficiencia hepática (función deteriorada del hígado)
- Diarrea persistente o severa, vómitos recurrentes
- Consumo excesivo de alcohol
- Durante la lactancia materna
- Embarazo
- Acidosis metabólica aguda o crónica, incluyendo cetoacidosis diabética con o sin coma.

### **5. Embarazo y lactancia:**

Durante el embarazo, el tratamiento de la diabetes se basa en la terapia de insulina. Si se descubre que está embarazada mientras toma Metformina, el tratamiento debe ser reemplazado por insulina. (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007)

- Este medicamento está contraindicado durante la lactancia materna.

### **6. Interacciones:**

Informar al médico o farmacéutico si se está tomando o se ha tomado recientemente otro medicamento. Ej.: corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, agentes hipertensivos de la enzima convertidora de angiotensina, diuréticos, agonistas beta2 (ej.: salbutamol, terbutalin), medios de contraste ionizados o medicamentos que contienen alcohol, aún cuando se trate de un medicamento de venta directa. (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007)

### **7. Efectos adversos:**

Los siguientes efectos adversos fueron observados en estudios clínicos con pacientes de rutina. Estos se presentaron por frecuencias definidas como sigue:

- Muy comunes: (≥10%)

- Comunes (≈1%, <10%)
- No comunes: (≈0,1%, <1%)
- Raros (≈0,01%, <0,1%)
- Muy raros: (<0,01% y casos aislados).

**Muy comunes:** incomodidades gastrointestinales tales como náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, dolor de cabeza, dolor abdominal y pérdida del apetito pueden ocurrir especialmente al comienzo del tratamiento. Estos síntomas son generalmente transitorios y pueden reducirse tomando los comprimidos junto con las comidas. Si estos síntomas persisten, interrumpa el tratamiento y consulte a su médico. (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007)

**Comunes:** trastornos del sabor, hipoglicemia, mialgia, disnea, dolor de pecho. (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007)

**Muy raros:**

- La acidosis láctica es una complicación muy seria que resulta del vómito, dolor abdominal con calambres musculares y/o sentimiento de malestar general con fatiga severa y que requiere de un tratamiento específico. Si esto ocurre, debiera dejar de tomar Metformina inmediatamente y consultar a su médico rápidamente. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital.
- Reacciones a la piel como eritema (piel roja), picazón o urticaria (erupción con picazón).
- Desórdenes de metabolismo y nutrición: Disminución de la absorción de la vitamina B12 con reducción de los niveles séricos durante el uso a largo plazo de metformina. Se recomienda la consideración de dicha etiología si el paciente presenta anemia megaloblástica.
- Casos aislados: desórdenes hepatobiliares, anormalidades en los ensayos de la función hepática o hepatitis que requiere la discontinuación del tratamiento. (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007)

### 8. Advertencias especiales

En caso de vómitos, dolor abdominal con calambres musculares y/o sentimiento de malestar general con fatiga severa durante el tratamiento, puede ser señal de una desestabilización seria de su diabetes (cetoacidosis diabética o acidosis láctica) que requiere de un tratamiento específico.

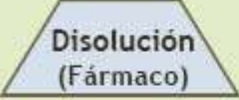
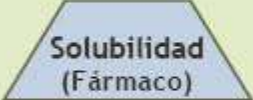

Si esto ocurre, detenga la ingesta de Metformina inmediatamente y consulte a su doctor rápidamente. La acidosis láctica es una emergencia médica y debe ser tratada en un hospital. El método más efectivo para eliminar el lácteo y la metformina de la sangre es la hemodiálisis. (Instituto de Salud Pública de Chile, 2007)

**La estructura del código ATQ se puede ilustrar con el ejemplo de la metformina:**

A	Tracto alimentario y metabolismo (1er nivel, principal grupo anatómico)
A10	Medicamentos usados en diabetes (2do nivel, subgrupo terapéutico)
A10B	Medicamentos que disminuyen la glucosa en sangre, excl. insulina (3er nivel, subgrupo farmacológico)
A10BA	Biguanidas (4to nivel, grupo químico)
A10BA02	Metformina (5to nivel, sustancia química)

### Lista de Medicamentos Esenciales LME

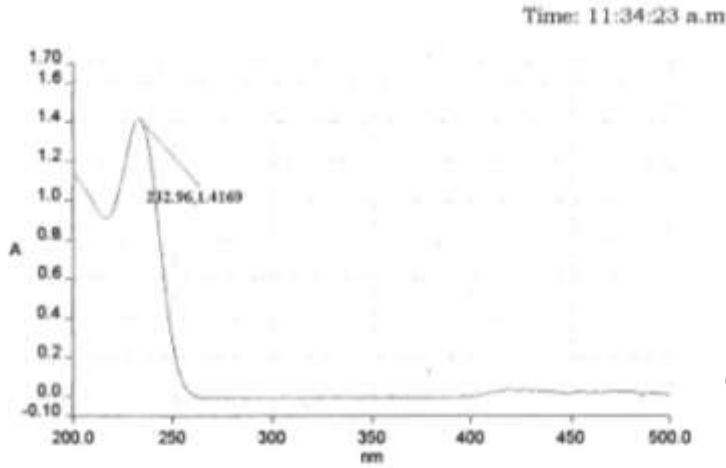


<b>Criterios del sistema de clasificación biofarmacéutica</b>	
 <p><b>Disolución (Fármaco)</b></p>	<p><b>Disolución rápida</b> -cuando el 85% o más de la cantidad de fármaco establecida en la etiqueta se disuelve durante 30 min usando el aparato I de la USP a 100rpm.</p> <p><b>Disolución rápida</b> – asegura que la disolución in vivo no sea la etapa determinante.</p>
 <p><b>Solubilidad (Fármaco)</b></p>	<p><b>Solubilidad alta</b>- cuando la dosis más alta del fármaco es soluble en 250 ml o menos de medio acuoso en la gama de pH 1-7.5.</p> <p><b>Solubilidad alta</b>- asegura que la solubilidad no sea la etapa determinante de la disolución y por tanto el paso determinante de la absorción.</p>
 <p><b>Permeabilidad (Fármaco)</b></p>	<p><b>Permeabilidad alta</b> - cuando el grado de absorción del fármaco en humanos es más del 90% de la dosis administrada determinada usando un estudio de balance de masas en ausencia de inestabilidad gastrointestinal.</p> <p><b>Permeabilidad alta</b> – asegura que el fármaco es completamente absorbido durante el tiempo de tránsito limitado a través del tracto gastrointestinal.</p>

(Tesis Méndez, 2007)

### XIV. ANEXO II

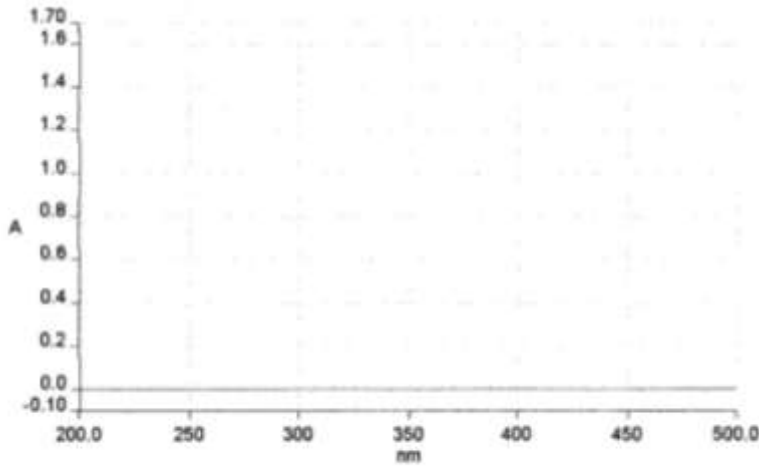
#### A. BARRIDO ELECTRÓNICO DEL ESTÁNDAR PRIMARIO DE CLORHIDRATO DE METFORMINA



**Gráfica No. 3**

ESTÁNDAR CLORHIDRATO DE METFORMINA ANALISTA:  
Instrument Model: Lambda 25 Ma. Fernanda Fuentes  
Smooth Bandwidth: 0.00 nm

#### B. BARRIDO ELECTRÓNICO DE SOLVENTES



**Gráfica No. 4**

**Solvente: Buffer de Fosfato pH 6.8**



### C. PROMEDIOS DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

#### 1. Producto Innovador

LOTE	10 Minutos		20 Minutos		30 Minutos	
	C	%	C	%	C	%
1	504.31mg	59.33%	766.45mg	90.17%	855.70mg	100.67%
2	502.95mg	59.17%	797.55mg	93.83%	851.45mg	100.17%
3	514.93mg	60.58%	786.93mg	92.58%	879.75mg	103.50%
<b>Promedio %</b>	507.40mg	59.69%	766.62mg	92.19%	862.24mg	101.44%
<b>Desviación Estándar "s"</b>	0.007743		0.0186401		0.0179763	
<b>Coefficiente de Variación "CV"</b>	1.2971019		2.0218257		1.7720361	

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 4

#### 2. Producto Genérico A

LOTE	10 Minutos		20 Minutos		30 Minutos	
	C	%	C	%	C	%
1	527.0mg	62.0%	769.25mg	90.50%	873.38mg	102.75%
2	450.5mg	53.0%	723.95mg	85.17%	822.38mg	96.75%
3	481.95mg	56.70%	739.5mg	87.00%	835.81mg	98.33%
<b>Promedio %</b>	468.46mg	57.23%	744.23mg	87.56%	843.88mg	99.28%
<b>Desviación Estándar "s"</b>	0.0452364		0.0270825		0.0311001	
<b>Coefficiente de Variación "CV"</b>	7.9038584		3.0931429		3.132665	

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 5

#### 3. Producto Genérico B

LOTE	10 Minutos		20 Minutos		30 Minutos	
	C	%	C	%	C	%
1	655.95mg	77.17%	833.68mg	98.08%	838.70mg	98.67%
2	605.63mg	71.25%	816.68mg	96.08%	820.93mg	96.58%
3	640.31mg	75.33%	819.31mg	95.33%	811.75mg	95.50%
<b>Promedio %</b>	633.93mg	74.58%	820.25mg	96.50%	823.82mg	96.92%
<b>Desviación Estándar "s"</b>	0.0302981		0.0142156		0.0161159	
<b>Coefficiente de Variación "CV"</b>	4.0623117		1.4731702		1.6628651	

Fuente: Datos experimentales

Tabla No. 6

**4. Producto Genérico C**

LOTE	10 Minutos		20 Minutos		30 Minutos	
	C	%	C	%	C	%
<b>1</b>	323.0mg	38.00%	493.0mg	58%	752.25mg	88.50%
<b>2</b>	302.18mg	35.55%	507.20mg	59.67%	745.88mg	87.75%
<b>3</b>	345.70mg	40.67%	551.06mg	64.83%	776.31mg	91.33%
<b>Promedio %</b>	323.60mg	38.07%	517.06mg	60.83%	758.12mg	89.19%
<b>Desviación Estándar “s”</b>	0.0256079		0.0356051		0.0188802	
<b>Coficiente de Variación “CV”</b>	6.725935		5.8528936		2.1167767	

Fuente: Datos experimentales

**Tabla No. 7**

**D. PROMEDIO DE PESOS DE LAS TABLETAS**

Producto	Peso
<b>Innovador</b>	0.9026g
<b>Genérico A</b>	1.0588g
<b>Genérico B</b>	1.0906g
<b>Genérico C</b>	0.9194g

Fuente: Datos experimentales

**Tabla No. 8**

**E. CÁLCULOS DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA DETERMINAR EL FACTOR DE DIFERENCIA (f1)**

$$f1 = \left\{ \frac{\sum n [Rt - Tt]}{\sum n Rt} \right\} \times 100$$

**1. Producto Genérico A**

Rt - Tt	Σn [ Rt - Tt ]	Σn Rt	Σn [Rt - Tt] / Σn Rt	X 100
<b>2.46</b>	9.25	253.32	0.03652	3.652
<b>4.63</b>				
<b>2.16</b>				

**f1 = 3.652**

**f1 < 15 (0 - 15)**

Fuente: Datos experimentales

**Tabla No. 9**

**2. Producto Genérico B**

<b>Rt - Tt</b>	<b>Σn [ Rt - Tt]</b>	<b>Σn Rt</b>	<b>Σn [Rt - Tt] / Σn Rt</b>	<b>X 100</b>
<b>-14.89</b>	-14.68	253.32	-0.05795	-5.795
<b>-4.31</b>				
<b>4.52</b>				

**f1** = -5.795

**f1** < 15 (0 – 15)

**Fuente:** Datos experimentales

**Tabla No. 10**

**3. Producto Genérico C**

<b>Rt - Tt</b>	<b>Σn [ Rt - Tt]</b>	<b>Σn Rt</b>	<b>Σn [Rt - Tt] / Σn Rt</b>	<b>X 100</b>
<b>21.62</b>	65.23	253.32	0.2575	25.75
<b>31.36</b>				
<b>12.25</b>				

**f1** = 25.75

**f1** > 15 (0 – 15)

**Fuente:** Datos experimentales

**Tabla No. 11**

**F. CÁLCULOS DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA DETERMINAR EL FACTOR DE SIMILITUD (f2)**

$$f2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (Rt - Tt)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

**1. Producto Genérico A**

<b>Rt - Tt</b>	<b>(Rt - Tt)<sup>2</sup></b>	<b>Σn [ Rt - Tt]<sup>2</sup></b>	<b>[1 + (1/n)Σn]</b>	<b>Exp -0.5</b>	<b>X 100</b>	<b>log</b>	<b>X 50</b>
<b>2.46</b>	6.0516	32.1541	11.718	0.29213	29.213	1.4656	73.28
<b>4.63</b>	21.4369						
<b>2.16</b>	4.6656						

**f2** = 73.28

**f2** > 50 (50 – 100)

**Fuente:** Datos experimentales

**Tabla No. 12**

**2. Producto Genérico B**

<b>Rt - Tt</b>	<b>(Rt - Tt)<sup>2</sup></b>	<b>Σn [ Rt - Tt]<sup>2</sup></b>	<b>[1 + (1/n)Σn]</b>	<b>Exp -0.5</b>	<b>X 100</b>	<b>log</b>	<b>X 50</b>
<b>-14.89</b>	221.7121	260.7186	87.9062	0.106657	10.666	1.0279	51.399
<b>-4.31</b>	18.5761						
<b>4.52</b>	20.4304						

**f2 = 51.40**

**f2 > 50 (50 - 100)**

**Fuente:** Datos experimentales

**Tabla No. 13**

**3. Producto Genérico C**

<b>Rt - Tt</b>	<b>(Rt - Tt)<sup>2</sup></b>	<b>Σn [ Rt - Tt]<sup>2</sup></b>	<b>[1 + (1/n)Σn]</b>	<b>Exp -0.5</b>	<b>X 100</b>	<b>log</b>	<b>X 50</b>
<b>21.62</b>	467.4244	1600.9365	534.6455	0.04325	4.3248	0.6359	31.798
<b>31.36</b>	983.4496						
<b>12.25</b>	150.0625						

**f2 = 31.80**

**f2 < 50 (50 - 100)**

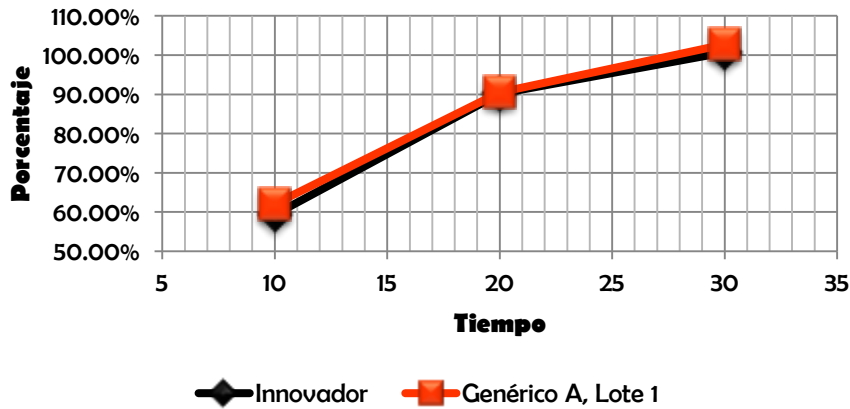
**Fuente:** Datos experimentales

**Tabla No. 14**

**G. Gráficas obtenidas para los perfiles de disolución de los lotes analizados para el genérico "A"**

**GRÁFICA No. A-1**

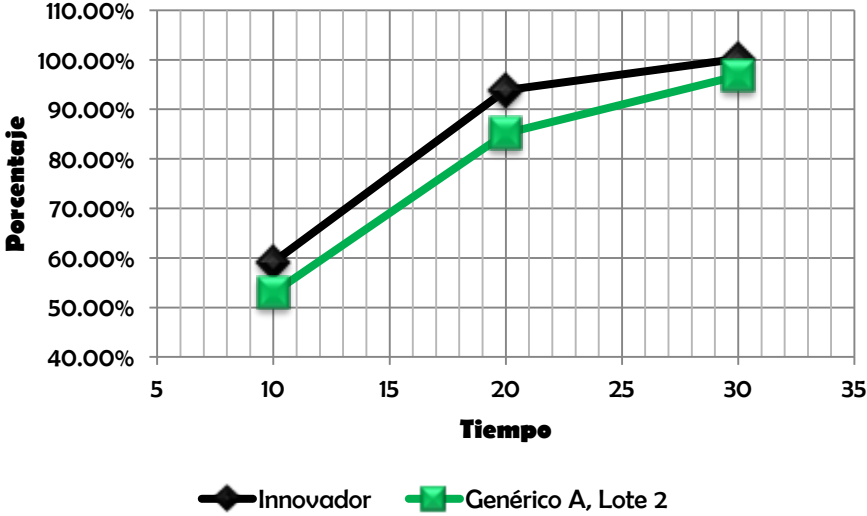
**Innovador vs. Genérico A - Lote 1**



**Fuente:** datos experimentales

**GRÁFICA No. A-2**

**Innovador vs. Genérico A - Lote 2**

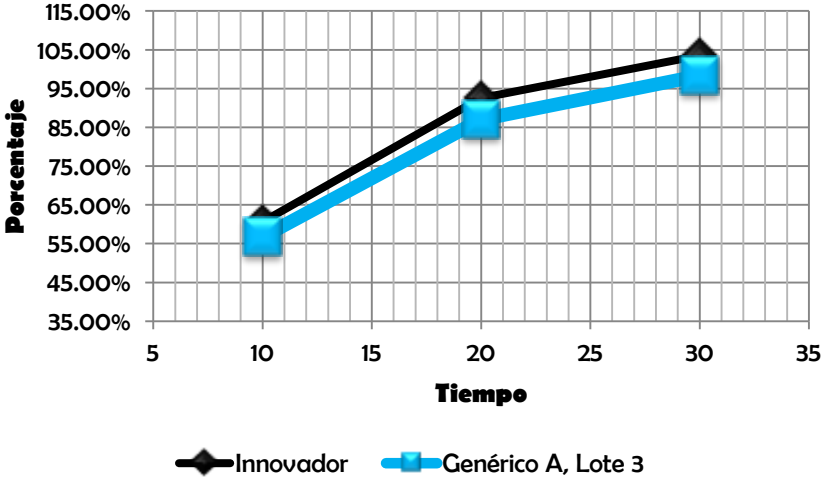


|

**Fuente:** datos experimentales

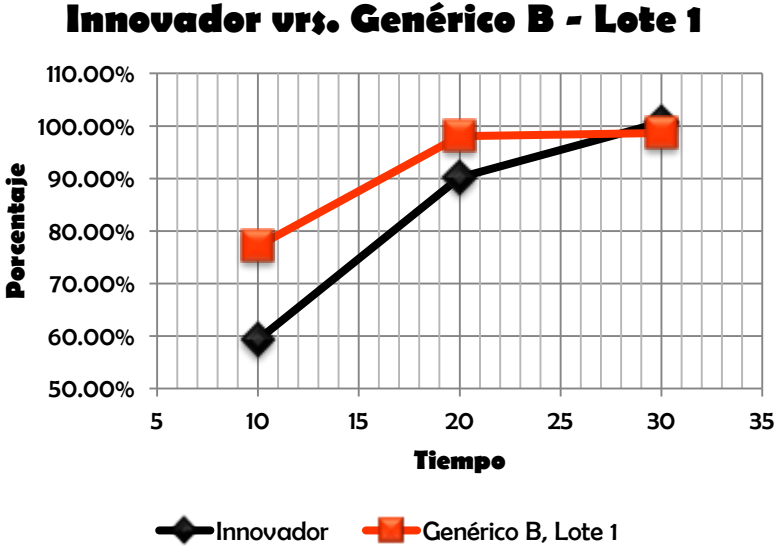
**GRÁFICA No. A-3**

**Innovador vs. Genérico A - Lote 3**



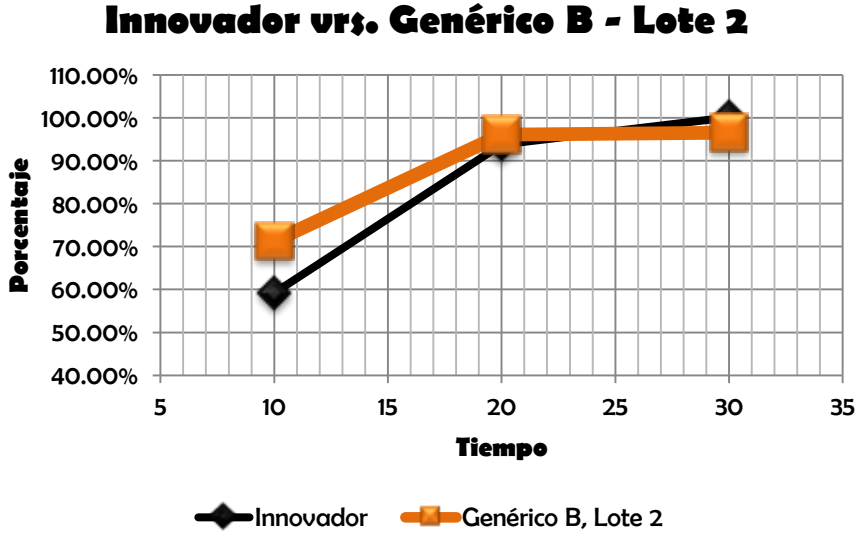
**Fuente:** datos experimentales

**GRÁFICA No. B-1**



**Fuente:** datos experimentales

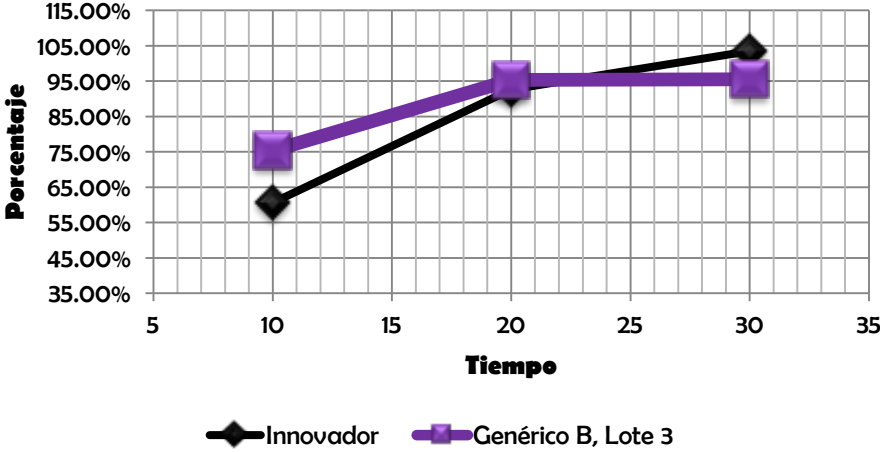
**GRÁFICA No. B-2**



**Fuente:** datos experimentales

**GRÁFICA No. B-3**

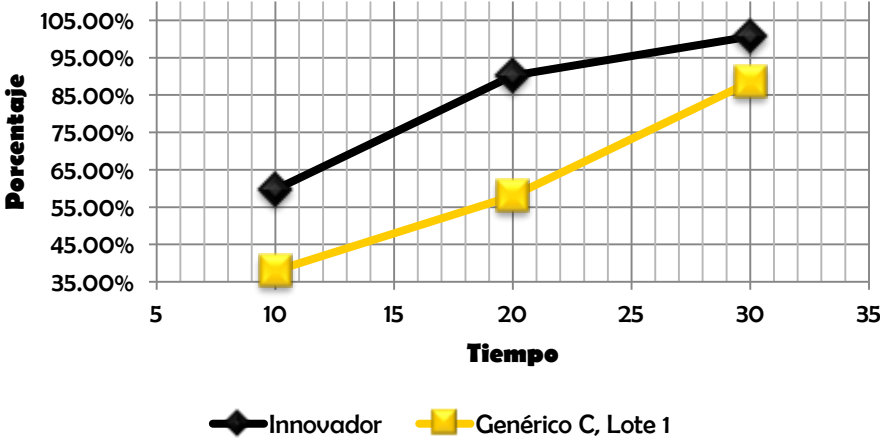
**Innovador vs. Genérico B - Lote 3**



**Fuente:** datos experimentales

**GRÁFICA No. C-1**

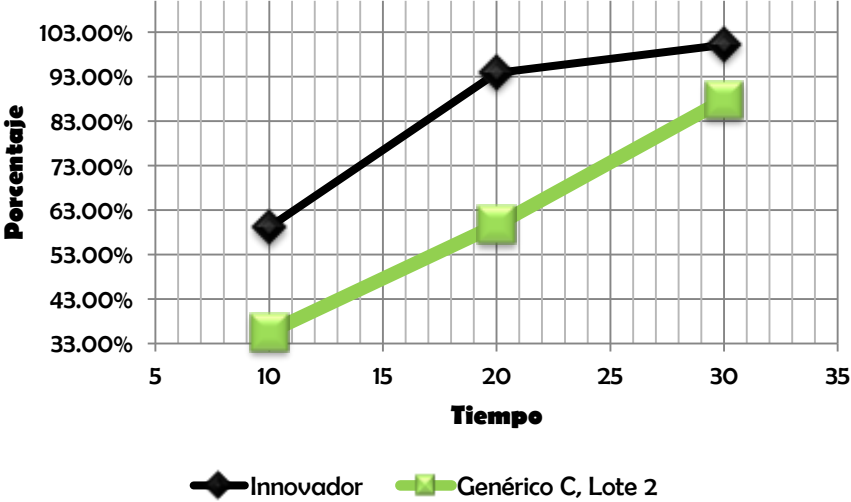
**Innovador vs. Genérico C- Lote 1**



**Fuente:** datos experimentales

**GRÁFICA No. C-2**

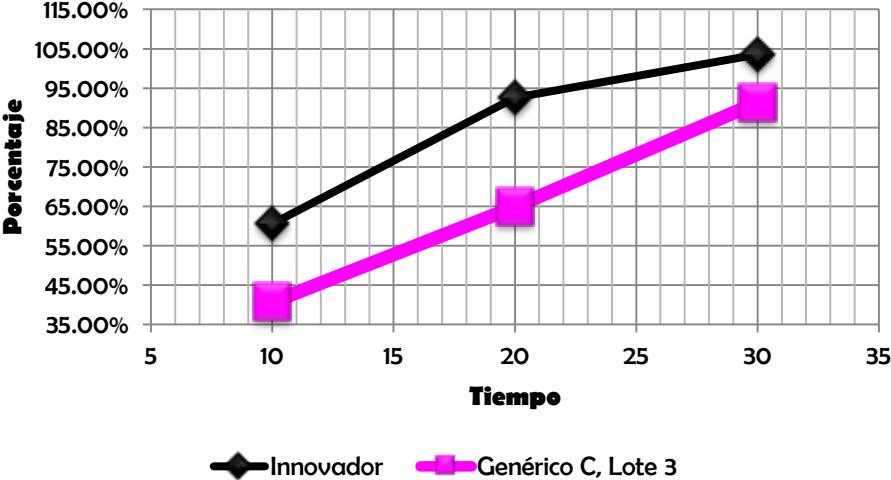
**Innovador vs. Genérico C - Lote 2**



**Fuente:** datos experimentales

**GRÁFICA No. C-3**

**Innovador vs. Genérico C - Lote 3**



**Fuente:** datos experimentales



---

**Br. María Fernanda Fuentes Ureta**  
**Autora**

---

**Lic. Julio Gerardo Chinchilla Vettorazzi**  
**ASESOR**

---

**Lic. Julio Alberto Bonilla Posada**  
**Co-Asesor**

---

**Licda. Marta Regina Suárez Rímola**  
**Revisora**

---

**Licda. Lucrecia Martínez de Haase**  
**Director de Escuela**

---

**Oscar Cobar Pinto, Ph.D.**  
**Decano**