


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




**“COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE CLORHIDRATO DE METFORMINA 1000 mg DE LIBERACIÓN PROLONGADA FABRICADAS POR UN LABORATORIO NACIONAL Y UNA MARCA GENÉRICA CON EL INNOVADOR”**

Victor Manuel Guillén Scott

Químico Farmacéutico  
Guatemala, Octubre 2019

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA  
ESCUELA DE QUÍMICA FARMACÉUTICA

The seal of the University of San Carlos of Guatemala is a circular emblem. It features a central shield with a figure holding a staff and a cross, surrounded by various heraldic symbols. The shield is set against a background of a landscape with mountains. The Latin motto "CÆTÆRAS ORBIS CONSPICUA CAROLINA AC ACADEMIA COACTEMALENSIS INTER" is inscribed around the perimeter of the seal.

**“COMPARACIÓN DE PERFILES DE DISOLUCIÓN DE TABLETAS DE  
CLORHIDRATO DE METFORMINA 1000 mg DE LIBERACIÓN PROLONGADA  
FABRICADAS POR UN LABORATORIO NACIONAL Y UNA MARCA  
GENÉRICA CON EL INNOVADOR”**

**INFORME DE TESIS**

Presentado por

Victor Manuel Guillén Scott

Para optar al título de

Químico Farmacéutico

Guatemala, Octubre 2019

## JUNTA DIRECTIVA

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto	Decano
Licda. Miriam Roxana Marroquín Leiva	Secretaria
Dr. Juan Francisco Pérez Sabino	Vocal I
Dr. Roberto Enrique Flores Arzú	Vocal II
Lic. Carlos Manuel Maldonado Aguilera	Vocal III
Br. Giovanni Rafael Funes Tovar	Vocal IV
Br. Carol Merarí Caceros Castañeda	Vocal V

## ACTO QUE DEDICO A

- A Dios Por guiarme en el camino de la vida y enseñarme a no rendirme.
- A mi Esposa Andrea Alejandra Alvarado Alvarez de Guillén por apoyarme y estar conmigo en los momentos difíciles. Por ser mi amiga y mi compañera en el efímero tiempo que llamamos vida
- A mis padres Julio Eduardo Guillén Guzmán (+) y Carlota Emilia Scott Godinez Vda. De Guillén, por su amor, apoyo incondicional, esfuerzo, sabiduría, consejos. Gracias por nunca dejarnos solos a mí y a mi familia.
- A mis hijos Isabella Alejandra y Julio Andrée Santiago por darme la valentía y el impulso a seguir adelante. Muchas veces creí que su mami y yo les enseñamos a vivir, pero ustedes nos enseñan que es la vida.
- A mis Hermanos Karla Virginia y Luis Eduardo por enseñarme a luchar y por estar presentes en mi vida.
- A mis sobrinos Eduardo, José, Daniel y Juan Pablo por ser parte de mis hermanos. Mía Valentina para que cuentes conmigo en toda tu vida.
- A mi suegra Marta Alicia Alvarez por apoyarnos siempre.
- A mis cuñados Berner, Helen y Ana Luisa por estar ahí siendo parte de mi vida y por su apoyo siempre.
- Al autismo Por enseñarme que las etapas duras de la vida, vienen acompañadas con una carita de ángel. Luchare toda mi vida para que seas feliz. Seguiremos juntos hasta el final.

## **AGRADECIMIENTO A:**

### **UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA**

Especialmente a la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, por la oportunidad de recibir una preparación académica de calidad.

**A MIS PADRES:** Por su apoyo, consejos y siempre estar ahí.

**MI ESPOSA:** Por ser mi apoyo, comprenderme y soportarme siempre. Te amo.

**A MI ASESORA** Licenciada Julia Amparo García Bolaños, por su paciencia, tiempo, dedicación y motivación de seguir adelante.

**A MI REVISORA** Licenciada Alma Lucrecia Martínez de Haase por su tiempo, dedicación y paciencia.

### **A PHARMACROSS, S.A.**

Por los conocimientos que me ha permitido adquirir todo este tiempo.

### **AL LICENCIADO ALFONSO SANCHEZ**

Por ayudarme a finalizar este proceso de mi vida, por su paciencia y dedicación al transmitir su conocimiento.

**A MIS HIJOS** Isabella Alejandra y Julio Andrée por ser la motivación que tengo cada día.

**EN ESPECIAL** A muchas personas que me apoyaron siempre, Licenciada Sonia Gil, Licenciada Anabella de Wyss, Licenciada Evelyn de la Peña, Licenciada Gabriela Fuentes, Licenciada Aylin Santizo, Licenciado Daniel Rayo, Licenciado Jorge Ramirez.

# ÍNDICE

Contenido	Página
I. RESUMEN -----	1
II. INTRODUCCIÓN -----	3
III. ANTECEDENTES -----	5
1. Situación de la Diabetes Mellitus tipo 2 en Guatemala.-----	5
2. Causas de la diabetes. -----	6
3. Situación nacional de bioequivalencia-----	8
4. Hipoglucemiantes -----	9
5. Metformina-----	9
6. Descripción -----	10
7. Farmacocinética -----	10
8. Escala Biofarmacéutica -----	12
9. Características: La Metformina un candidato ideal para perfil de disolución-----	14
10. Perfiles de disolución -----	14
10.1) Disolución in vitro. -----	14
10.1.1 Prueba de disolución-----	16
11. Prueba de intercambiabilidad-----	16
12. Perfil de disolución-----	17
12.1Perfil de disolución tabletas de liberación prolongada clorhidrato Metformina 1000 mg. -----	17
IV. JUSTIFICACIÓN-----	19
V. OBJETIVOS -----	20
1. Objetivo General-----	20
2. Objetivos Específicos -----	20
VI. HIPÓTESIS-----	21
VII. MATERIALES Y MÉTODOS -----	22
1. Universo de trabajo. -----	22
2. Muestra -----	22
3. Recursos -----	22
4. Materiales -----	22
4.1.1 Equipo-----	22
4.1.2 Reactivos-----	22
4.1.3 Cristalería: -----	23
4.1.4 Otros materiales -----	23

5.	Métodos	23
5.1	Procedimiento.	23
5.1.1	<b>Preparación de los reactivos.</b>	24
5.1.2	<b>Curva de calibración</b>	25
5.2	<b>Identificación:</b>	25
5.3	<b>Peso promedio:</b>	25
5.5	<b>Disolución</b>	28
5.6	<b>Tolerancia:</b>	29
5.7	<b>Criterio de Aceptación:</b>	30
6.	Diseño metodológico	31
7.	Método de Análisis e interpretación de resultados.	31
a)	Factor de Diferencia ( $f_1$ )	31
b)	Factor de Similitud ( $f_2$ )	32
VIII.	Resultados	33
	Descripción del producto	33
	Tabla No. 2 Comparación de porcentaje de disolución	34
	Factor de Diferencia $f_1$ y Factor de Similitud $f_2$	35
IX.	Discusión de Resultados	36
X.	CONCLUSIONES	40
XI.	RECOMENDACIONES	41
XII.	REFERENCIA	42
XIII.	ANEXOS	45
	PARÁMETROS DE LA VALIDACIÓN METODOLÓGICA SEGÚN USP 40	46
	PRECISIÓN	46
	LINEALIDAD DE SISTEMA	47
	Criterios de aceptación.	49
	EVALUACIÓN Y CÁLCULOS ESTADÍSTICOS.	52
	Aceptación del sistema	52
	PRECISIÓN DEL MÉTODO: VALORACIÓN	55
	RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES DE LA VALIDACIÓN	59
b.	CÁLCULOS DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA DETERMINAR EL FACTOR DE DIFERENCIA ( $f_1$ )	65
c.	CÁLCULOS DE LA COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN PARA DETERMINAR EL FACTOR DE SIMILITUD ( $f_2$ )	66

## I. RESUMEN

En el presente trabajo se evaluó la intercambiabilidad (equivalencia terapéutica) entre los productos de Metformina Clohidrato 1000 mg de Liberación Prolongada fabricada por un laboratorio nacional y un genérico con el innovador.

Las personas en Guatemala, como en otros países preocupados por la carga financiera que representan los servicios de salud, ha buscado alternativas para disminuir costos, una alternativa ha sido comprar medicamentos genéricos fabricados por laboratorios nacionales o importados desde el extranjero.

Las tabletas de liberación prolongada garantizan en los pacientes una mejor adherencia a los tratamientos, debido a que deben consumir el medicamento una vez al día. Además los costos que representan los tratamientos a largo plazo para las personas con Diabetes Tipo II, en mucho de los casos los precios y el consumo del medicamento más de dos veces al día es un factor muy alto para que el paciente abandone su tratamiento. Por eso es importante estudios de intercambiabilidad terapéutica de medicamentos genérico versus el innovador.

Sobre la legislación sanitaria actual, los medicamentos que se comercializan en nuestro país, tanto en el sector privado como en el público, deben cumplir como los requisitos necesarios de calidad, seguridad y eficacia.

Se analizaron medicamentos genéricos fabricados por un laboratorio nacional, un genérico y el innovador. Se utilizó como base del análisis la USP 40 para demostrar que un medicamento genérico es intercambiable terapéuticamente con el innovador.

Se realizó los perfiles de disolución de cada producto, esta prueba permite, evaluar las propiedades de las formulaciones, comparar las formulaciones de referencia con otras formulaciones de estudio, y cuando exista una correlación adecuada entre los parámetros de disolución *in vitro* y la biodisponibilidad, predecir el comportamiento *in vivo*. (Arias, 1999)

El producto fabricado por un laboratorio nacional cumple con todas las pruebas de control de calidad.



El producto genérico no cumple con el primer análisis de control de calidad en cuanto a disolución en dos horas.

Las tabletas de Metformina Clorhidrato fabricadas por un laboratorio nacional y un genérico mostraron ser equivalentes en cuanto a sus características de disolución cuando se comparó con el producto innovador.

Las tabletas de Clorhidrato de Metformina fabricadas por un laboratorio nacional y un genérico mostraron tener un factor de similitud y un factor de diferencia con respecto al innovador.

## II. INTRODUCCIÓN

El desarrollo de nuevas formulaciones genéricas de medicamentos, requiere la realización de estudios in vitro como in vivo, en los cuales se demuestre que son capaces de aportar la misma cantidad de principio activo en comparación con el producto innovador o el producto de referencia. Además, un medicamento genérico debe demostrar su bioequivalencia con el medicamento original o innovador para asegurar su intercambio (Segura, 2017.).

Para referirse a medicamentos genéricos, la Organización Mundial de la Salud (OMS) utiliza el término “Producto farmacéutico multifuente” y lo define como un equivalente farmacéutico o alternativa farmacéutica que puede o no ser equivalente terapéutico (OMS, Guía de implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de América latina y el Caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos. Serie técnica: medicamentos esenciales, políticas farmacéuticas., 2011).

Según la Unión Europea un medicamento genérico es “todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya equivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad in vivo o in vitro”. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia. Las diferentes formas farmacéuticas orales de liberación inmediata, liberación controlada o liberación prolongada se considerarán una misma forma farmacéutica (UE, 2018).

Por otra parte, la existencia en el mercado de una amplia variedad de medicamentos genéricos y comerciales del mismo principio activo trae consigo una competencia por la permanencia y prevalencia en el mercado, y como consecuencia una gran variedad en los precios de los medicamentos, así como el uso de diferentes excipientes en sus formulaciones y procesos de manufactura distintos al empleado para el medicamento innovador. Esto último podría ser un factor que comprometería su calidad, por lo que es conveniente demostrar que no existen diferencias en la calidad de estos productos. Para ellos, las pruebas

de control de calidad permiten evaluar si éstos cumplen con los estándares requeridos para su comercialización (León G, 2015).

La exigencia de demostración de la intercambiabilidad de medicamentos genéricos en relación con los innovadores comenzó en la década de 1970 a que seguían presentándose problemas de biodisponibilidad como es el caso de la fenitoína, ciclosporina, warfarina, teofilina, las preparaciones de tiroides, y los estrógenos conjugados, con consecuencias de relevancia clínica: falta de efecto o toxicidad. Por esta razón, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estableció en su legislación en 1977 la determinación de bioequivalencia de los medicamentos genéricos como factor relevante para determinar su intercambiabilidad. Lo anterior debido a las variaciones que éstos pueden presentar dependiendo de la composición química del medicamento, la solubilidad, el proceso de manufactura, la calidad de las materias primas, entre otras, que pueden ocasionar el fracaso terapéutico o significar riesgos para la salud (M, 2013).

Los estudios de bioequivalencia in vitro están constituidos por estudios comparativos de perfiles de disolución, en donde se determina la cantidad o porcentaje del principio activo disuelto en función del tiempo bajo condiciones controladas y validadas. Para productos farmacéuticos altamente permeables, la bioequivalencia in vitro (estudios de disolución o perfiles de disolución) es apropiada y considerada como criterio necesario y suficiente para comparar el medicamento innovador y el multifuente. El uso de estas técnicas ha permitido no exigir bioequivalencia in vivo para un número importante de medicamentos (Huayanay, 2012).

Los estudios de bioequivalencia permiten demostrar si en un principio activo tiene el mismo desempeño farmacocinético en un medicamento multifuente con en el innovador, para así considerarlos intercambiables y garantizar su eficacia clínica (Huayanay, 2012)

### III. ANTECEDENTES

#### 1. Situación de la Diabetes Mellitus tipo 2 en Guatemala.

Actualmente la diabetes mellitus es una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel de América Latina, sus complicaciones crónicas representan un alto valor económico tanto individual como a nivel institucional, su costo económico según estimaciones de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), ascienden alrededor de 4,000 millones de dólares, como agravante del problema, los resultados de estudios epidemiológicos recientes, indican que la prevalencia se incrementará a niveles aún más alarmantes. Tales resultados son contrarios a los números respecto a otras comorbilidades asociadas como hipertensión arterial, dislipidemia y obesidad, todas enfermedades crónicas que no han elevado su prevalencia en los últimos años (MSPAS, 2008).

El taller de vigilancia y control de enfermedades efectuado en la región centroamericana por el Programa de Enfermedades No Transmisibles de la OPS estimó un total de 1,214,368 personas afectadas por la diabetes mellitus, de este total, el mayor número se encuentra en Guatemala con 368,700 personas y el menor número en Belice con 21,768 hasta el 2008.

En el contexto demográfico y cultural de Guatemala se tiene el país más poblado de Centroamérica y el tercero más extenso de la región. Se caracteriza por ser pobre, rural, joven e indígena, con una alta tasa de natalidad y el crecimiento se ha concentrado en la población pobre. El promedio de hijos por familia es 4.4 a nivel nacional, y 6.2 en familias indígenas. Es una nación multiétnica, pluricultural y multilingüe, siendo la población indígena el 42% del total de habitantes. La tasa neta de escolaridad paso de 72% en 1991 a 84% en 2000, mientras que la tasa de alfabetismo mejoró del 75% en 1994 al 82% en 2002. La relación entre hombres y mujeres pasó de 0.80 a 0.82, en Guatemala hasta el año 2010 (MSPAS, 2008) (Rosales Lemus, 2015).

El Instituto Nacional de Estadística (INE) envió a la cartera de Economía una solicitud para que en el 2012 se lleve a cabo un censo poblacional, que se sería el XII censo de población y VII de habitación. El último censo se realizó en el 2002, y la población del país fue de 11,237,196 habitantes, con este número se proyectó que la población para el 2011 alcanzaría a 14,713,763 habitantes, el resto de países de Centroamérica ya actualizaron sus datos (Rosales Lemus, 2015).

A pesar de las políticas de salud y estrategias integradas para el control de la diabetes mellitus la prevalencia continúa en incremento año tras año; actualmente la diabetes ocupa el segundo lugar como causa de muerte en la población comprendida entre los 20 y 59 años, mientras que para la población mayor de los 60 años se ubica como la quinta causa de muerte. Existen varios factores que intervienen en la alta presencia de la enfermedad, como lo son: la accesibilidad a los servicios de salud; bajos recursos económicos para la adquisición de medicamentos; alto consumo de carbohidratos por el tipo de alimentación, poca actividad física y evolución crónica y silenciosa de la enfermedad (Rosales Lemus, 2015).

## **2. Causas de la diabetes.**

Según los datos de la encuesta la prevalencia de algunos de los factores de riesgo asociados al desarrollo de la diabetes mellitus son los siguientes:

- Sedentarismo afecta al 14.6% de los hombres y al 16.4% en mujeres.
- Elevación de la glucosa afecta al 10.7% en hombres y 12.6% de las mujeres.
- Problemas de peso afecta al 46.4% en hombres y 56% en mujeres.

Es alarmante el incremento significativo en la presencia de tales factores de riesgo, y se estima que en los últimos 30 años el número se ha llegado a duplicar (Rosales Lemus, 2015).

La mayoría de los países en desarrollo de América Latina se encuentran en una etapa de transición epidemiológica, que consiste en el desplazamiento

en la prevalencia de las enfermedades transmisibles por las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) como las principales fuentes de morbilidad y mortalidad. Estos países también se encuentran en una etapa de transición demográfica, que significa un cambio en el modelo de fecundidad y mortalidad altas a uno de fecundidad y mortalidad bajas; y una transición nutricional, o el cambio de los hábitos alimentarios tradicionales a uno alto en grasa saturada, azúcar y carbohidratos refinados y bajos en fibra dietética. Los cambios en la forma de vida están asociados a las grandes migraciones del campo a la ciudad, y al fenómeno de la globalización y la transculturización, entre otros (Rosales Lemus, 2015).

Estos cambios están aconteciendo en forma acelerada en países como Guatemala, de modo que se observa con mayor frecuencia la coexistencia de desnutrición calórico-proteica con obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus e hipercolesterolemia.

Guatemala no cuenta con datos recientes de prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y diabetes mellitus, sin embargo, existen pequeños estudios sobre el tema que darán del año 2004, y se realizaron en los departamentos de Zacapa y Huehuetenango. Recientemente se publicaron 2 estudios más completos, que incluyen al estudio a Villa Nueva.

En el estudio de Villa Nueva, la prevalencia de hipertensión arterial fue de 12.9%, además, el 42% de la población tiene sobrepeso, y 59.8% obesidad, mientras que el 31% hipercolesterolemia, 73.2% hipertrigliceridemia.

En este departamento, el porcentaje de mortalidad por ECNT fue de aproximadamente 60%, que incluye 38% de muertes por enfermedades cardiovasculares (ECV) y 22% por diabetes (Rosales Lemus, 2015).

### **3. Situación nacional de bioequivalencia**

Actualmente Guatemala no cuenta con reglamentos de referencia para verificar la equivalencia de los medicamentos.

En el año 2015 la Farmacéutica JI Cohen fue el propulsor de una medida que para frenar la venta de medicamentos genéricos bajo el argumento según JI Cohen “Estamos a favor de la comercialización de los medicamentos genéricos, pero que ninguno de estos debe estar disponible en el mercado si no se garantiza su seguridad y eficacia”, según el reglamento de medicamentos en Guatemala, existe una excepción que permite al fabricante a entregar su propio análisis para que el producto pueda entrar en las farmacopeas oficiales, que son los listados de medicinas autorizadas.

En abril de 2015, la empresa JI Cohen denunció ante la Corte de Constitucionalidad (CC) que “la excepción era violatoria al derecho de la salud y la vida de los consumidores”. El truco es que los medicamentos genéricos en ese caso no necesitan estos, debido a que toda la fase de seguridad y eficacia se agotó a la hora de registrar el original.

La CC resolvió, ocho meses después y por unanimidad, declara la inconstitucionalidad planteada por la farmacéutica y, por tanto, eliminar esa excepción del Acuerdo Gubernativo 351-2006. En la resolución publicada en el Diario de Centroamérica explicaba que está en riesgo la salud de los guatemaltecos por el hecho de que se autoricen fármacos que no aparecen en los textos de las farmacopeas, tal y como exige el artículo 19 del reglamento de medicamentos. (Soy502, 2015).

#### 4. Hipoglucemiantes

Un antidiabético oral es un fármaco que actúa disminuyendo los niveles de glucemia por lo que también se llama hipoglucemiante, aunque es un término que va en desuso. Los antidiabéticos orales se utilizan para tratar la Diabetes Mellitus tipo 2 (N, 2017)

Según Rodríguez (2017) existen tres grandes familias de antidiabéticos, según su forma de actuar sobre la glucemia que son:

1. Secretogogos, cuya acción estimula la secreción de insulina:
  - a. Sulfonilureas: estimulan la secreción endógena de insulina por parte de los islotes pancreáticos. Ejemplo Glimepirida
  - b. Meglitinidas: actúan sobre las células beta en un sitio distinto a las sulfonilureas. Ejemplo Nateglinida
2. Sensibilizantes
  - a. Biguanidas: Reducen la síntesis hepática de glucosa, inhiben su absorción intestinal y aumentan la sensibilidad periférica de la insulina. Ejemplo Metformina
  - b. Tiazolidinedionas: Mejoran la sensibilidad a la insulina. Ejemplo Pioglitazona.
  - c. Inhibidores de la alfa-glucosidasa intestinal: Reducen la absorción de glucosa en el intestino delgado. Ejemplo Miglitol
3. Análogos de proteínas:
  - a. Inhibidores de la Di-peptidil-peptidasa-IV: inhiben la acción de esta enzima favoreciendo la acción de las hormonas llamadas incretinas sobre sus órganos diana. Ejemplo Sitagliptina. (N, 2017).

#### 5. Metformina

Es un fármaco antidiabético de aplicación oral del tipo biguanida. Se utiliza comúnmente en el tratamiento y la prevención de la diabetes mellitus tipo 2, antes conocida como diabetes no insulino dependiente, particularmente en pacientes con sobrepeso, así como en niños y personas que presentan una función renal normal.



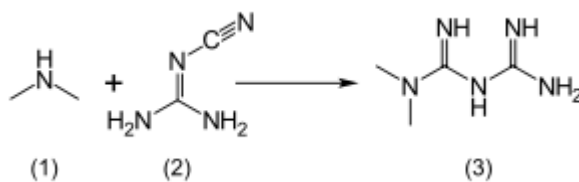
Se indica por sí sola como adyuvante del ejercicio físico y la dieta en pacientes cuya hiperglucemia no puede ser controlada sólo con modificaciones en la dieta (Basak SCh, 2008).

La metformina es tan efectiva reduciendo los niveles elevados de glucosa en sangre como las sulfoniureas, las tiazolionedionas y la insulina. A diferencia de muchos otros antidiabéticos, por sí sola, la metformina no produce hipoglucemia. También reduce los niveles de Lipoproteínas de baja densidad (LDL) y triglicéridos circulantes en la sangre y puede ayudar a perder peso (Guimaraes, 2006).

Para el año 2009, la metformina era uno de dos antigluceimiantes orales que pertenecen a la lista de modelo de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS), junto con la glibenclamida, y es el único medicamento conocido capaz de prevenir las enfermedades cardiovasculares asociadas a la diabetes (OMS, Listado de medicamentos, 2009).

## 6. Descripción

La síntesis química de la metformina, descrita originalmente en 1922 y reproducida posteriormente en varios estudios y publicaciones, consta de la reacción de clorhidrato de dimetilamina con la 2-cianoguanidina (diciandiamida) y calor (FR, 1975).



## 7. Farmacocinética

### a. Absorción

Tras la administración por vía oral de una dosis de metformina, el tiempo máximo se alcanza en 2.5 horas. La biodisponibilidad absoluta de un comprimido es de aproximadamente del 50 al 60% en sujetos sanos. Tras una dosis oral, la fracción no absorbida

recuperada en las heces fue del 20 – 30%. La absorción es saturable e incompleta. Esto sugiere que la farmacocinética de la absorción de la metformina es no lineal.

Con la 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 microgramo/mL. En los ensayos clínicos controlados, los niveles plasmáticos máximos de metformina ( $C_{max}$ ) no exceden los 4 microgramos/mL incluso en 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 área bajo la curva (AUC) 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 (Rena & Pearson, 2017).

#### **b. Distribución**

El volumen de distribución aparente ( $V/F$ ) de la metformina después de dosis orales de tabletas de clorhidrato de metformina de 1000 mg promedio de  $769 \pm 358$  L. 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 es de aproximadamente 3.5 veces mayor que el aclaramiento de creatinina, lo que indica que a 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 distribución tisular se distribuye en muchos tejidos en concentraciones similares al plasma periférico, altas

concentraciones en el hígado y el riñón, en glándulas salivales y pared intestinal (Rena & Pearson, 2017).

## 8. Escala Biofarmacéutica

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

- **Clase I:** Fármacos de alta solubilidad – alta permeabilidad
- **Clase II:** Fármacos de baja solubilidad – alta permeabilidad
- **Clase III:** Fármacos de alta solubilidad – baja permeabilidad
- **Clase IV:** Fármacos de baja solubilidad – baja permeabilidad

El BCS sugiere que, para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad y algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad, una disolución del 85% en 0.1N de ácido clorhídrico (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 40, 2017, página 2910, 3188 – 3193) y (FDA, 2009, página 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 40, 2017, página 2910, 3188 – 3193) y (FDA, 2009, página 92).

En el caso de fármacos de **Clase II** baja solubilidad - alta permeabilidad, 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 **Clase III** alta solubilidad – baja permeabilidad, la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y tránsito intestinal. En esta clase de fármacos se encuentra la **metformina**.

Los fármacos de **Clase IV** baja solubilidad – baja permeabilidad presenta problemas significativos para la entrega oral del fármaco (USP 40, 2017, página 2910, 3188 – 3193) y (FDA, 2009, página 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 a 250 mL o menos de medio acuoso en un rango de pH de 1 – 7.5. El volumen estimado de 250 mL 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, 2009).

**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 transferencia 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 (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, 2009).

## 9. Características: La Metformina un candidato ideal para perfil de disolución

Se fundamenta que si la disolución de fármacos de Clase II es muy rápida en todas las condiciones de pH fisiológicas pueden comportarse *in vivo* como una solución oral, por lo que se espera que la permeabilidad a través de membranas biológicas sea el paso limitante en la absorción de la metformina y menos dependa de la formulación. La preocupación sobre si los excipientes puedan tener un mayor impacto en la absorción de fármaco de baja permeabilidad conlleva a exigir que los medicamentos de prueba en este caso la Metformina HCl 1,000 mg de Liberación Controlada sean analizados bajo perfiles de disolución y que los datos sean similares al producto innovador. La FDA considera bioexención basada en BCS, sólo a los fármacos que pertenecen a la Clase I y Clase III. Debido a la alta solubilidad, el riesgo que la disolución del fármaco afecte el rendimiento es poca. (Daham A, 2009)

De acuerdo al sistema BCS el clorhidrato de Metformina se clasifica en clase III que indica que el fármaco tiene una alta solubilidad y baja permeabilidad; siendo un criterio aceptado para establecer las especificaciones de disolución solamente *in vitro* (Daham A, 2009).

## 10. Perfiles de disolución

### 10.1) 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 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 éstos dos primeros 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

farmacéutico 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, Productos farmacéuticos de fuentes múltiple (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable., 1996)

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 la 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 farmacéutico genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia que figura en la lista. Se confirmará las especificaciones probando el rendimiento de disolución del producto farmacéutico 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).

### 10.1.1 Prueba de disolución



(Zelian, 2019)

Determinación de carácter farmacopéico de la velocidad de disolución de un medicamento empleando ciertos aparatos (cesta o canasta, 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).

## 11. 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 podrían ser:

- Perfil de Disolución.
- Bioequivalencia o Biodisponibilidad. (Consumer Union of US Inc, 2011)

## 12. 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) (Hardman, 2009).

### 12.1 Perfil de disolución tabletas de liberación prolongada clorhidrato Metformina 1000 mg.

Realizar el análisis de disolución de porciones de tabletas de liberación prolongada usando uno de los dos procedimientos alternativos. La monografía especifica el procedimiento que se debe usar.

Prueba de Desempeño

\* Disolución <711>

Prueba 6

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8; 1000 mL.

Aparato 2: 100 rpm.

Detector: Espectrofotómetro UV 233 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en medio.

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno hidrófilo adecuado con un tamaño de poro de 0.45  $\mu\text{m}$ . Diluir, si fuera necesario, con medio hasta concentración similar a la solución estándar.



Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de Metformina, como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo.

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta tableta de 1000 mg (%)
2	No más de 30
8	65 – 90
16	No menos de 90

(USP 40, 2017)

#### IV. JUSTIFICACIÓN

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 las formas de disminuir los costos es con la compra de medicamentos genéricos fabricados en Guatemala, los cuales generalmente son de menor costo y más accesibles.

La diabetes en Guatemala con el paso de los años ha incrementado según las estadísticas que muestra el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. En 1994 existían 100 millones de personas con diabetes, 165 millones en el 200, 258 millones en 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 Guatemala según la OPS existe el mayor número de personas afectadas por la diabetes, con 368,700 personas. Por lo que el presente estudio sobre el medicamento Clorhidrato de Metformina de 1000 mg de liberación prolongada es importante, por ser un medicamento ampliamente utilizado por la población guatemalteca. 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. (OPS, 2005, P. 43; OMS, 1996).

En el caso de las tabletas de Clorhidrato de Metformina de 1000 mg de liberación prolongada, es posible establecer la intercambiabilidad terapéutica por medio de las pruebas de disolución in vitro dado que la misma pertenece a la clase II según el sistema de clasificación biofarmacéutica, en la que indica que la solubilidad relativa a la dosis alta, y la permeabilidad intestinal es baja, siendo un criterio aceptado para realizar esta prueba (FDA, 2000).

El estudio demostrará el comportamiento de dos medicamentos genéricos (uno fabricado por un laboratorio nacional y otro genérico) comparados con el innovador mediante los perfiles de disolución. Se pretende alcanzar el mismo nivel de disolución, y obtener los mismos resultados de absorción y concentraciones plasmáticas.

## V. OBJETIVOS

### 1. Objetivo General

Evaluar la intercambiabilidad terapéutica de Clorhidrato de Metformina de 1000 mg producida por un laboratorio nacional y un producto genérico comparado con el innovador, a través del empleo de perfiles de disolución.

### 2. Objetivos Específicos

- 2.1. Validar el método de análisis de Clorhidrato de Metformina.
- 2.2. Realizar el perfil de disolución para Clorhidrato de Metformina 1000 mg de Liberación Prolongada entre dos productos genéricos (uno producido por un laboratorio nacional y un genérico) y el producto innovador de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos 40.
- 2.3. Establecer el factor de similitud y el factor de diferencia entre Clorhidrato de Metformina producido por un laboratorio nacional un genérico y el producto innovador.
- 2.4. Determinar el cumplimiento del porcentaje de disolución de Clorhidrato de Metformina 1000 mg Tabletas de Liberación Prolongada elaborados por un laboratorio nacional y un genérico de acuerdo a las especificaciones de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP 40).

## **VI. HIPÓTESIS**

Los medicamentos genéricos (uno producido por un laboratorio nacional y otro genérico) de Clorhidrato de Metformina de 1000 mg Tabletas de Liberación Prolongada, son intercambiables terapéuticamente con el Clorhidrato de Metformina innovador, con la misma dosis y forma farmacéutica.

## VII. MATERIALES Y MÉTODOS

### 1. Universo de trabajo.

Laboratorio guatemalteco fabricante de Clorhidrato de Metformina 1,000 mg Tabletas de Liberación Prolongada, producto genérico y producto innovador.

### 2. Muestra

Se evaluarán dos distintos lotes de tabletas fabricados por un laboratorio nacional, dos distintos lotes de productos genéricos y dos distintos lotes del producto innovador, con el fin de ampliar la validez del estudio al incrementar su precisión. El producto fabricado por un laboratorio nacional se adquirió en la propia empresa, el producto genérico y el innovador fueron adquiridos de manera aleatoria en farmacias de la ciudad de Guatemala. La muestra consiste en doce unidades de tableta de cada lote de fabricación en estudio.

### 3. Recursos

#### 3.1. Recursos Humanos

Br. Victor Manuel Guillén Scott	Autor
Lic. Julia Amparo García Bolaños	Asesora
Licda. Alma Lucrecia Martínez de Haase	Revisora

### 4. Materiales

#### 4.1.1 Equipo

- Aparato de disolución Sotax con aparato II (paletas)
- Espectrofotómetro Ultravioleta-Visible Genesis 2.
- Balanza Analítica Mettler.
- Cronómetro.

#### 4.1.2 Reactivos:

- Estándar primario o secundario de Clorhidrato de Metformina.
- Solución madre de Fosfato de Potasio Monobásico 0.2 M.
- Hidróxido de sodio 0.2 M

- Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8
- Agua purificada.

#### **4.1.3 Cristalería:**

- Pipetas volumétricas de 2 mL, 4 mL, 5 mL y 10 mL.
- Beakers de 50 mL, 100 mL, 250 mL y 1000 mL.
- Embudos de vidrio de vástago corto.
- Varillas de vidrio cortas.
- Vasos de Disolutor.
- Vidrio de reloj.

#### **4.1.4 Otros materiales**

- Bata blanca
- Guantes
- Lentes de seguridad
- Papel aluminio y papel absorbente
- Pizeta de 150 mL
- Propipeta
- Cubetas de cuarzo para espectrofotómetro UV-Vis.
- Jeringa de plástico.
- Espátula de acero inoxidable
- Gradilla
- Filtros para Disolutor
- Cánulas
- Papel filtro (poro de 0.45  $\mu\text{m}$ )

## **5. Métodos**

### **5.1 Procedimiento.**

De acuerdo al ensayo físico de la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 40), los requisitos de disolución especificados en la monografía individual del Clorhidrato de Metformina de Liberación Prolongada, indican las siguientes condiciones para la prueba de disolución (USP 40, 2017).

**Medio de disolución:** Solución amortiguadora de fosfato de pH 6.8; 1000 mL.

**Aparato II:** 100 rpm.

**Tiempo:** 2, 8 y 16 horas.

**Detector:** Espectrofotómetro UV 233 nm

**Tolerancia:** La tolerancia de la prueba indicada debe ser declarada según la siguiente tabla (USP 40, 2017).

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta tableta de 1000 mg (%)
2	No más de 30
8	65 – 90
16	No menos de 90

Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina, como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (USP 40, 2017).

### 5.1.1 Preparación de los reactivos.

**Solución amortiguadora:** 0.5 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio y 0.5 g/L de cloruro de sodio en agua. Antes de disolución final, ajustar con ácido fosfórico 0.06 M a un pH de 3.85.

**Fase Móvil:** Acetonitrilo en solución amortiguadora (1:9).

**Diluyente:** Solución de Acetonitrilo al 1.25% en agua.

**Solución estándar:** (L/4000) mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en diluyente, en donde L es la cantidad declarada en mg, de Clorhidrato de Metformina en cada tableta.

**Solución madre de la muestra:** Reducir a polvo fino no menos de 10 tabletas. Transferir una cantidad de polvo, equivalente al peso promedio por tableta, a un vaso de homogenización y agregar 500 mL de solución de Acetonitrilo al 10%. Alternativamente, homogeneizar y dejar que se empape hasta que la muestra se haya homogeneizado por completo.

**Solución muestra:** Pasar una Porción de *Solución madre* de la muestra a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45  $\mu\text{m}$ , desechando los primeros 3 mL. Transferir 25 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200 mL y diluir con agua a volumen.

### 5.1.2 Curva de calibración

La curva de calibración a 232 nm se realiza con cinco diluciones y la solución madre del estándar primario o secundario USP de Clorhidrato de Metformina. La curva debe comportarse de manera lineal en un intervalo de concentraciones comprendidas entre 6.88 mg – 34.4 mg. Se comprueba según cumplimiento de la ley de Beer-Lambert en el intervalo de concentraciones estudiadas, por el valor del coeficiente de correlación de 0.9997, lo que indica una relación lineal directa entre las variables concentración y absorbancia (USP 40, 2017).

Barrido electrónico del estándar primario o secundario de Clorhidrato de Metformina.

El barrido electrónico se realizará 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 (USP 40, 2017).

### 5.2 Identificación:

El cromatograma obtenido en la valoración de METFORMINA HCl, se comprueba que el tiempo de retención de los picos obtenidos de la muestra tienen prácticamente el mismo valor que los obtenidos en el estándar ( $\pm 2.0\%$ ).

Especificación: el tiempo de retención del pico de la muestra, coincide con el tiempo de retención del pico del estándar.

### 5.3 Peso promedio:

Pesar no menos de 20 unidades, sumar pesos y determinar el promedio.



#### 5.4 Valoración:

Método de cuantificación para Metformina HCl, por método HPLC.

Condiciones Cromatográficas:

Detector: UV 218 nm

Columna: L1, 250mm x 4mm

Flujo: 1.0 mL/min.

Fase móvil:

Acetonitrilo y solución amortiguadora (1:9).

Volumen inyección: 10  $\mu$ L

Temperatura: 30°C

Diluyente: Solución de Acetonitrilo al 1,25% en agua.

Por ejemplo: Agregar 1.25mL por 100mL de agua.

- **Estándar.**
  - METFORMINA HCl
- **Reactivos.**
  - Acetonitrilo
  - Solución amortiguadora
- **Solución amortiguadora:**
  - 0.5g/L de 1-heptanosulfonato de sodio y 0.5g/L de cloruro de sodio en agua. Antes de la dilución final, ajustar con ácido fosfórico 0.06M, a un pH de 3.85.
- **Preparación de estándar, valoración:**
  - $(L/4000)$  mg/mL de Metformina HCl en Diluyente. Donde L es la cantidad declarada en cada tableta. Por ejemplo:  $(1000/4000 = 0.25\text{mg/mL})$ ; pesar 12.5mg del estándar de Metformina HCl, trasladar a un matraz aforado de 50mL. Añadir diluyente hasta la mitad del volumen y mezclar mecánicamente hasta disolver. Aforar con diluyente.

- **Preparación de la muestra, valoración:**

- Reducir a polvo fino no menos de 10 tabletas Transferir una cantidad de polvo equivalente al peso promedio por tableta y agregar 500mL de solución de Acetonitrilo al 10% (50mL de Acetonitrilo en 500mL de agua). Alternativamente, homogeneizar y dejar que se empape hasta que la muestra se haya homogeneizado por completo.
- Pasar una porción de la solución anterior a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45micrometros, desechando los primeros 3mL del filtrado. Transferir 25mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200mL y diluir con agua a volumen.

- **Solución muestra**

- Pasar una porción de solución madre de la muestra a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0.45µm, desechando los primeros 3mL del filtrado. Transferir 25mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200mL y diluir con agua a volumen.

*Procedimiento:*

- Preparar el espectrofotómetro.
- Leer por separado el estándar y muestra a la longitud de onda de 218nm, guardar los resultados para realizar los cálculos correspondientes.
- Cálculos:

% Metformina HCl:

$$\frac{\text{mg. Std.}}{25 \text{ mL}} \times \frac{\% \text{pureza}}{100} \times \frac{\text{AbsMx}}{\text{AbsStd}} \times \frac{500 \text{ mL}}{\text{mg de mx}} \times \frac{200 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times \frac{\text{P.Prom}}{1000 \text{ mg}} \times 100\%$$

*Especificación:* 90.0-110.0%.

## 5.5 Disolución

### *Descripción:*

Método para comprobar la disolución de Metformina HCl, según método de la USP 40, prueba 5.

### **Condiciones de disolución:**

- Medio: Solución amortiguadora de fosfato pH 6.8, 900 mL, desgasificado.
  - Rpm: 100
  - Tiempo: 2, 8, 16h
  - Aparato: 1, Canastas con soporte de muestra vertical, figura 2 (USP 40, 2017)
- 
- **Preparación de estándar, disolución:**
    - ER Clorhidrato de Metformina USP en medio. Por ejemplo: pesar 12.5mg de estándar ER Clorhidrato de Metformina y disolver en 50mL de medio (solución madre), agitar mecánicamente hasta que se disuelva totalmente. Tomar una alícuota de 5mL de la solución madre, transferir a un balón aforado de 25mL y llevar a volumen con medio (0.05mg/mL).
- 
- **Preparación de la muestra, disolución:**
    - Cuando el tiempo de disolución en cada etapa se cumpla, tomar una muestra de 25mL de cada vaso, filtrar con papel filtro Whatman 91. Tomar una alícuota de 5mL y transferir a un balón de 100mL, aforar con medio de disolución.

### **Procedimiento:**

- a. Preparar el disolutor con las condiciones descritas anteriormente, colocando en cada canasta un soporte de muestra vertical y una tableta dentro de éste.

- b. Iniciar la disolución al tener el medio de disolución una temperatura de  $37.0^{\circ}\text{C} \pm 0.5$ .
- c. Cuando el tiempo de disolución se cumpla, seguir las instrucciones según "*Preparación de la muestra, disolución*".
- d. Determinar la cantidad disuelta de Metformina HCl utilizando el espectrofotómetro UV-Vis, a una longitud de onda de 232nm, de las porciones filtradas de la solución en análisis, en comparación con una Solución Estándar con una concentración conocida de Metformina HCl en el mismo medio (Ver *preparación del estándar*). Guardar los resultados y hacer los cálculos correspondientes.
- e. Cálculos:

% Metformina HCl:

$$\frac{\text{mg. Std.}}{50\text{mL}} \times \frac{5 \text{ mL}}{25 \text{ mL}} \times \frac{\% \text{pureza}}{100} \times \frac{\text{ABS Mx}}{\text{ABS Std}} \times \frac{100\text{mL}}{5\text{mL}} \times 100$$

### 5.6 Tolerancia:

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tableta de 1000 mg (%)
2	No más de 30
8	65 – 90
16	No menos de 90

(USP 40, 2017)

### 5.7 Criterio de Aceptación:

Nivel	N°. de unidades analizadas	Criterios
L <sub>1</sub>	6	Ningún valor individual se encuentra fuera de los intervalos especificados y, en el momento final de la prueba, ningún valor individual es menor que la cantidad especificada.
L <sub>2</sub>	6	El valor promedio de las 12 unidades (L <sub>1</sub> + L <sub>2</sub> ) se encuentra dentro de cada intervalo especificado y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; ningún valor representa > del 10% del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; y ningún valor representa > del 10% del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.
L <sub>3</sub>	12	El valor promedio de las 24 unidades (L <sub>1</sub> + L <sub>2</sub> + L <sub>3</sub> ) se encuentra dentro de los intervalos especificados y no es menor que la cantidad especificada en el momento final de la prueba; no más de 2 de 24 unidades presentan más del 10% del contenido declarado, fuera de los intervalos especificados; no más de 2 de la 24 muestras presentan > del 10%, del contenido declarado, por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba; y ninguna de las unidades presenta > del 20% del contenido declarado fuera de cada uno de los intervalos especificados ni presenta > del 20% del contenido por debajo de la cantidad especificada en el momento final de la prueba.

(USP 40, 2017)

## 6. Diseño metodológico

La selección de productos analizados se realizó tomando tres marcas comerciales de Clorhidrato de Metformina de 1000 mg de Liberación Prolongada, uno fabricado por un laboratorio nacional, un genérico y el innovador, que se encuentran registrados en el Departamento de Regulación y control de Productos Farmacéuticos y Afines.

Es estudio se llevó a cabo en lotes de 12 unidades posológicas, de dos lotes diferentes, para cada marca (fabricado por laboratorio nacional y genérico) y para el producto innovador. Para el producto fabricado por el laboratorio nacional se obtuvieron las muestras de dos lotes de fabricación industrial diferentes, para el genérico y el innovador se obtuvieron muestras de forma aleatoria en diferentes farmacias de la ciudad. A las muestras se les realizó el análisis por duplicado en cada tiempo de muestreo (02, 08 y 16 horas), proporcionando al estudio un grado aceptable de repetición y validez.

La cantidad disuelta del principio activo en estudio se determinó por el promedio entre lotes y repeticiones.

## 7. Método de Análisis e interpretación de resultados.

### 7.1 Factor de Diferencia ( $f_1$ )

Se determina el porcentaje de la diferencia entre las dos curvas a cada tiempo de muestreo y es una medida del error relativo entre las dos curvas. Idealmente, un valor cero para  $f_1$ , indica que los 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 (Rodrigo Alvarez Diéz, 1999) (Solares Muralles, 2010) (Velázquez Solís, 2008).

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

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

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

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

## 7.2 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 es inversamente proporcional al promedio elevado al cuadrado de la diferencia entre los dos perfiles y determina 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 (Solares Muralles, 2010) (Rodrigo Alvarez Díez, 1999).

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

log= logaritmo base 10.

n= número de tiempos de muestreo.

$R_t$ = % disuelto promedio de la referencia a cada tiempo de muestreo t.

$T_t$ = % disuelto promedio del producto de prueba a cada tiempo de muestreo t.

Factores que se consideran para determinar el factor de similitud:

- Por lo menos 12 unidades son utilizadas en la determinación de cada perfil de disolución.
- La determinación de la disolución de los productos de prueba e innovador se hicieron bajo las mismas condiciones.
- Se utilizan los valores promedio de disolución de ambas curvas en cada intervalo de tiempo, y se calcula el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) utilizando las ecuaciones antes mencionadas.
- Para que las curvas se consideren 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 es no es posible. Generalmente valores de  $f_1$  debajo de 15 (0 – 15) y valores de  $f_2$  mayores a 50 (50 – 100) aseguran la similitud o equivalencia de las dos curvas y así, el funcionamiento del producto estudiado y el de referencia (Rodrigo Alvarez Díez, 1999) (FDA, 2000).

## VIII. Resultados

### Descripción del producto

Especificación	Genérico	Laboratorio Nacional	Innovador
Color	Blanco	Blanco	Blanco
Forma de tableta	Oblonga con cara biconvexa	Oblonga con cara biconvexa	Oblonga con cara biconvexa
Peso promedio 40 tabletas	1400 mg	1456 mg	1420 mg

**Fuente:** Datos experimentales

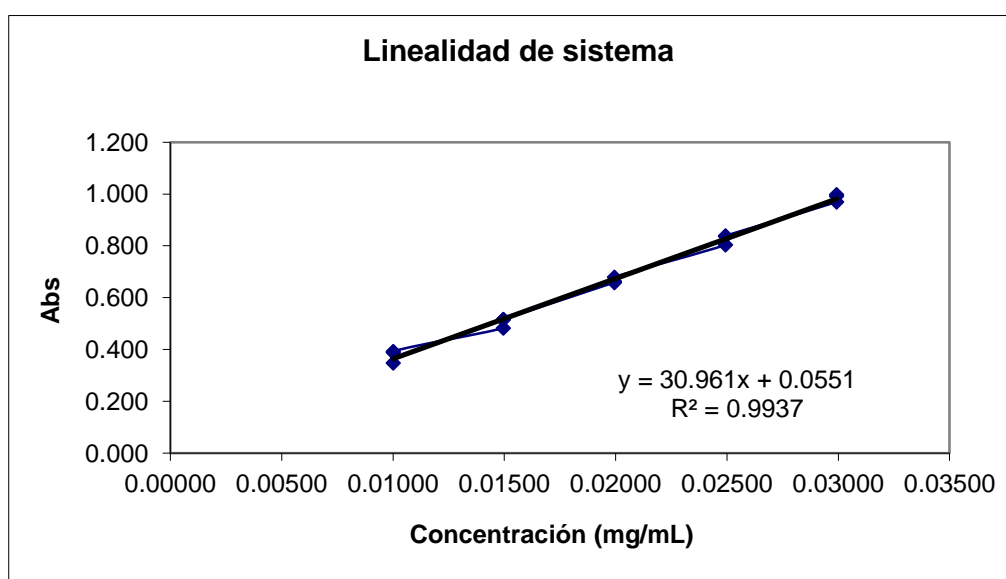
### Cuantificación de Clorhidrato de Metformina

Tabla No. 1

Producto	Especificaciones	% de Cuantificación
Genérico	90% - 110%	99.12
Laboratorio Nacional		97.10
Innovador		98.60

**Fuente:** Datos experimentales

Gráfica 1. Regresión lineal de la linealidad de sistema.



**Fuente:** Datos experimentales

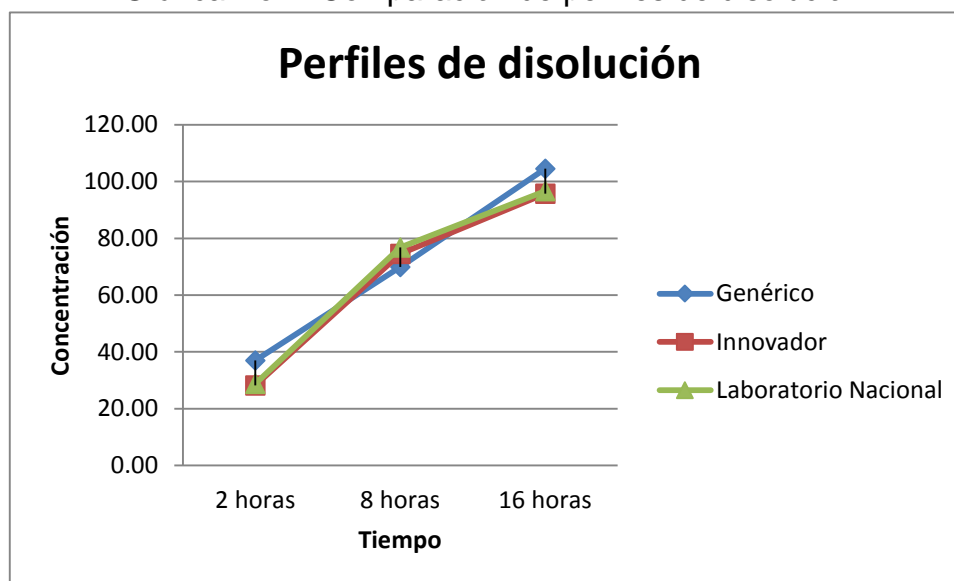


**Tabla No. 2 Comparación de porcentaje de disolución**

Los porcentajes de disolución corresponden al promedio de los lotes evaluados

Tiempo de muestreo en horas	Especificaciones	Concentración Promedio (%) Innovador	Concentración Promedio (%) Genérico	Concentración Promedio (%) Laboratorio
2	No más de 30%	28.18	36.43	27.86
8	Entre 65% - 90%	74.56	84.07	83.08
16	No menor de 90%	95.77	102.55	96.69
Resultado	Cumple / No Cumple	Cumple	No Cumple	Cumple

**Fuente:** Datos experimentales

**Gráfica No. 2 Comparación de perfiles de disolución**

**Fuente:** Datos experimentales

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, fabricado por Laboratorio Nacional con el producto innovador.

<b>Producto</b>	<b>f1 (0 – 15)</b>	<b>f2 (50 – 100)</b>	<b>Observaciones</b>
<b>Genérico</b>	4.12	54.00	Cumple
<b>Laboratorio Nacional</b>	1.53	64.83	Cumple

**Fuente:** Datos experimentales.

## IX. Discusión de Resultados

El presente trabajo tuvo como objetivo principal establecer si existe bioequivalencia *in vitro* entre dos medicamentos genéricos (Genérico y producido por laboratorio nacional) que contienen Clorhidrato de Metformina 1000 mg de Liberación Prolongada con el innovador. Se evaluó sus características físicas y fisicoquímicas, luego se llevó a cabo el perfil de disolución de los medicamentos genéricos comparados con el medicamento innovador.

No se observó diferencias significativas a sus características físicas con el producto innovador, los tres productos presentan forma oblonga, sin ranura en ninguna de sus caras, además se evidenció entre los tres productos que manejaron pesos promedio de tabletas diferentes, esto se debió a que los productos en su formulación utilizan diferentes excipientes y en cantidades distintas, pero siempre trata de parecerse al innovador. Por lo anterior, queda claro que dependiendo el tipo de formulación puede conllevar a que sus biodisponibilidades resulten diferentes. Los factores que pueden impactar en la velocidad de disolución del principio activo y causar consecuencias en la biodisponibilidad de un producto abarcan aquellos que están asociados a las propiedades fisicoquímicas del principio activo y excipientes: tamaño, forma y densidad de la partícula, estructura cristalina (polimorfos), y numerosas variables implicadas en la formulación y proceso de fabricación como cantidad utilizada de lubricante, diluyente, desintegrante, dureza, tiempo de mezcla, flujo, compresión y capa de recubrimiento. (S Ghayas. MA, 2013)

El análisis de descripción del producto demostró que las tabletas de Clorhidrato de Metformina genérica y producida por un laboratorio nacional presentan forma y color similar al producto innovador.

El cálculo de la cantidad de Clorhidrato de Metformina que contienen la tableta genérica y la producida por un laboratorio nacional cumple con el análisis químico que se encuentra en el rango de 90% - 110%.

El análisis de regresión demostró que el método presenta una respuesta, expresada como absorbancia, lineal con respecto a la concentración, con una pendiente de 33.32 y una intersección de 0.01815, y como criterio de bondad el coeficiente de

correlación de ( $r^2$ ): 0.9997, que indica que existe correlación entre las dos variables, y como estadística importante para evidenciar el error en los valores estimados de “y” se obtuvo una desviación estándar del valor estimado más cerca de los puntos de la regresión. (C Artaru, 1998)

Los ensayos de perfiles de disolución se realizaron como prueba físico-química para evaluar la calidad y para la aceptación de igualdad de las tabletas de Clorhidrato de Metformina 1000 mg de liberación prolongada, tomando como base la velocidad de disolución del producto innovador. Este tipo de ensayos presenta las ventajas y limitaciones propias de un ensayo *in vitro*. Sin embargo se trabajó con un diseño adecuado a través del enfoque de modelo independiente que permitió garantizar la confiabilidad de los análisis e interpretación de resultados. (C Artaru, 1998)

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.

Dos productos son bioequivalentes cuando éstos no muestran diferencias significativas en la tasa y cantidad de absorción, comparado contra un producto innovador, siempre y cuando éstos sean administrados en la misma dosis del principio activo y evaluados en las mismas condiciones experimentales, ya sea en una o múltiples dosis. (FDA, Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente., 2000)

La investigación se basó en la comparación de perfiles de disolución de Clorhidrato de Metformina 1000 mg de Liberación Prolongada de dos marcas genéricas (genérica y producida por laboratorio nacional) de acuerdo a especificación de disolución establecidas en la Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica (USP 40) con su innovador. Las muestras para la evaluación de las tabletas genéricas, corresponden a dos lotes de cada una, las cuales permitieron adicionalmente observar la variabilidad entre cada lote utilizando 12 tabletas de cada uno.

Los resultados obtenidos en cuantificación de Clorhidrato de Metformina contenido en las tabletas dieron datos muy similares entre el innovador y los productos de

estudio (genérico y laboratorio nacional), esto indica que la cantidad declarada de Clorhidrato de Metformina cumplió con el análisis. (USP 40, 2017)

Para la realización de los perfiles de disolución, se utilizaron dos lotes diferentes para cada uno de los medicamentos en estudio, esto no afecta la interpretación de los resultados, ya que la normativa internacional permite la realización de este tipo de estudios con al menos dos lotes del producto que está siendo evaluado. (V. Iturriaga, 2011)

Los resultados obtenidos demostraron que el producto innovador y el producto producido por un laboratorio nacional liberaron una cantidad similar de principio activo a las dos horas en el primer tiempo de muestreo (ver resultados tabla No.2), mientras que el genérico liberó una cantidad mayor de la permitida según USP 40. El producto producido por el laboratorio nacional se comportó desde el primer tiempo de muestreo (2 horas) hasta finalizar la disolución (16 horas) de forma muy similar al producto innovador. El producto genérico, mostró una liberación mayor en el primer tiempo de muestreo, y luego al último tiempo de muestreo llegó a liberar un 8.75% más que el innovador en el medio de disolución al finalizar la prueba (16 horas) (Ver resultados tabla No.2).

Según la tolerancia a las dos horas de análisis los productos en estudio no deben liberar más del 30% de la cantidad de Clorhidrato de Metformina, el producto innovador y el producto producido por un laboratorio nacional cumplieron en con el primer tiempo de liberación de principio activo, el genérico no cumple con las especificaciones de tolerancia a las dos horas de iniciar el análisis. (USP 40, 2017)

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 y el producido por un laboratorio nacional cumplen con el factor de diferencia y el factor de similitud, ya que los valores se encontraron dentro de los rangos de aceptación. El medicamento genérico se comportó en su disolución mejor que el producto innovador, ya que se disuelve en mayor proporción. Sin embargo al inicio de la disolución el genérico sobrepasa la cantidad permitida de liberación de Clorhidrato de Metformina a las dos horas de análisis. (Ver resultados tabla No. 3)

Con los resultados obtenidos, se puede deducir que el producto producido por un laboratorio nacional, garantizan una eficiente absorción y efecto terapéutico debido

a que se liberó principio activo de forma similar al producto innovador, infiriendo que ambos productos son intercambiables. Con respecto al producto genérico al presentar un valor más alto (mayor a 30%) en el primer análisis (2 horas) no cumple la prueba de disolución en el primer análisis (2 horas). El producto genérico cumplió con factor de diferencia y similitud con respecto al innovador, es de suma importancia cumplir con la prueba de disolución. El medicamento genérico en particular debió verificarse con mejores criterios analíticos previo a su aceptación para su comercialización, para evitar que medicamentos que no cumplen con los criterios de aceptación sean los causantes de fallos terapéuticos indeseables en la población guatemalteca. Los medicamentos que tienen una disolución rápida pueden afectar la salud del paciente y en el caso de la Metformina pueden causarle shock hipoglucémico y hasta la muerte del paciente. Por eso es muy importante que los medicamentos cumplan con todas las especificaciones de análisis. (USP 40, 2017) (N, 2017).

De acuerdo a los resultados obtenidos, se determinó que las curvas de disolución de los dos medicamentos (genérico y producido por laboratorio nacional) son similares a las del producto innovador, por lo que se consideran intercambiables terapéuticamente.

## X. CONCLUSIONES

- A. El método de análisis de Clorhidrato de Metformina está validado por lo que es lineal, exacto y preciso.
- B. Ambos medicamentos (producido por laboratorio nacional y genérico) evaluados demostraron mediante el factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2) que poseen una curva de disolución similar al medicamento innovador.
- C. El factor de Diferencia y Similitud del medicamento producido por un laboratorio nacional con el innovador están dentro del rango ( $f1 = 0 - 15$  y  $f2 = 50 - 100$ ), por lo tanto puede afirmarse su intercambiabilidad terapéutica.
- D. El medicamento genérico no cumple con las especificaciones de disolución, ya que alcanzó en 2 horas de análisis el 36.43 % del principio activo liberado en el medio de disolución, y la tolerancia establecida en la Farmacopea de los Estados Unidos de América No. 40 (USP 40) es no mayor a 30% en ese tiempo, por lo tanto no puede afirmarse su intercambiabilidad terapéutica.
- E. El medicamento producido por un laboratorio nacional y el producto innovador evaluados cumple con las especificaciones de disolución para los tiempos de 2, 8 y 16 horas en la tolerancia establecida por la USP 40, por lo tanto se afirma su intercambiabilidad terapéutica.
- F. El producto innovador y el producto producido por un laboratorio nacional liberaron cantidades similares de principio activo durante todo el estudio de disolución y cumplen con los parámetros de tolerancia según USP 40.

## XI. RECOMENDACIONES

- a) Comparar el factor de similitud y factor de diferencia con la tolerancia establecida para el análisis de perfiles de disolución, para determinar que los medicamentos posean intercambiabilidad terapéutica entre ellos.
- b) Analizar productos que contienen Clorhidrato de Metformina 1000 mg de Liberación Prolongada que proporcionan en las entidades del estado, donde se atienden a pacientes ambulatorios para verificar que cumplan con los análisis establecidos de tolerancia por la USP 40.
- c) Exhortar al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social que establezca políticas para establecer y etiquetar a los medicamentos genéricos no intercambiables y los medicamentos genéricos intercambiables.
- d) Solicitar que el Departamento de Monitoreo del Ministerio de Salud Pública realice monitoreo de los medicamentos genéricos para velar que cumplan con las especificaciones establecidas según el registro sanitario.
- e) Verificar la tolerancia de los productos analizados según la Farmacopea de los Estados Unidos de América vigente.



## XII. REFERENCIA

- A. Televi, P. Q. (2016). Procesos Biofarmacéuticos. *Revista Universidad del Plata*, 10.
- Arias, T. D. (1999). Glosario de Medicamentos: Desarrollo, Evaluación y Uso. (J. L. Tapia, Ed.) 312.
- Basak SCh, K. K. (2008). Desing and realease characteristics of sustained release tablet containing metformin HCl. *Revista Brasileira de Ciencias Farmacéuticas*, 44(3), 477 - 483.
- C Artaru, e. a. (1998). Teoría analítica para el control de las tabletas de Ribofen 80 mg. *Revista Cubana de Farmacia Cu*(32).
- Comisión de Autorización Sanitaria. (2009). *Genéricos Intercambiables*. D.F., México: COFEPRIS.
- Consumer Union of US Inc. (2011, abril 02). *Consumer Report*. Retrieved Julio 15, 2019 from <http://www.consumerreports.org/health/resources/pdf/best-buy-drugs/DbtesSp5Jan112008final.pdf>
- Daham A, M. J. (2009). *Prediction of solubility and Permeability Class Membership, Provisional BCS Classification of the World's Top Oral Drug* (11a. ed., Vol. 4).
- DM Chilukuri, G. S. (2007). Pharmaceutical product development: in vitro- in vivo correlation. *Drug and the pharmaceutical sciences*, 204.
- FDA. (2000). Estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia para productos farmacéuticos administrados oralmente. *FDA*, 32.
- FDA. (2000). Guidance for Industry, Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Inmediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. *Center for Drug Evaluation and Research*, 4 - 16.
- FR, P. (1975). *Patent No. 2322860*. Francia.
- Guimaraes, C. e. (2006). Tolerability and effectiveness of fluoxetine, metformin and sibutramine in reducing anthropometric and metabolic parameters in obese patients. *Bras Endocrinology*, 50(6), 1020 - 1025.

- Hardman, J. L. (2009). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (10a. ed., Vol. II). (G. / Gilman, Ed.) México: McGraw Hill.
- Huayanay, L. (2012). Bioequivalencia en medicamentos. *Revista Médica Hered*, 23(4), 221 - 222.
- León G, O. M. (2015). Estudio biofarmacéutico comparativo de tabletas de acetaminofén 500 mg. *Revista Cubana*, 49(4), 630 - 640.
- M, P. (2013). *Estudio de bioequivalencia in vitro de formas farmacéuticas personales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo*. Tesis, Bogotá.
- MSPAS. (2008). *Boletín Epidemiológico Nacional No. 20*. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Guatemala.
- N, R.-R. (2017). Hipoglucemiantes orales. *Hospital Juan*, 84(4), 203 - 211.
- OMS. (1996). *Productos farmacéuticos de fuentes múltiple (genéricos): directrices sobre los requisitos de registro para establecer el carácter intercambiable*. Comité de Expertos de la OMS en Especificaciones para las preparaciones farmacéuticas., Organización Mundial de la Salud, Ginebra.
- OMS. (2009, Agosto 06). *Listado modelo de medicamentos esenciales de la OMS*. Organización Mundial de la Salud.
- OMS. (2011). *Organización Panamericana de la Salud*. From <https://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19196es/s19196es.pdf>
- Rena, G. H., & Pearson, E. R. (2017). *Los mecanismos de acción de la metformina* (Vol. 60).
- Rodrigo Alvarez Díez, M. (1999). *Genéricos: Claves para su conocimiento y comprensión*. Madrid, España: Editores Médicos S.A.
- Rosales Lemus, E. (2015, Enero - Abril). Epidemiología de la Diabetes Mellitus en Guatemala. *Asociación de Medicina Interna*, 19(01), 13.
- S Ghayas. MA, S. (2013). Factors influencing the dissolution testing of drugs. *Pak J Health*, 1(1), 1 - 11.

- Segura, L. (2017.). Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios en vitro para establecer su bioequivalencia. *Revista Pensamiento Actual*.
- Solares Muralles, N. (2010). Comparación de los perfiles de disolución de Albendazol genérico de producción guatemalteca y el innovador. *Tesis de graduación*, 46.
- Soy502. (2015, Diciembre 28). La crisis de los genéricos en Guatemala y sus consecuencias. *Crisis de los genéricos*.
- UE. (2018). *Unión Europea*. Retrieved Junio, 2019 from <https://www.aseg.es/es/definiciones-medicamentos-genericos>
- USP 40. (2017). *Farmacopea de los Estados Unidos de América 40 y NF 35* (Vol. 1). Estados Unidos de América.
- V. Iturriaga, I. S. (2011). Bioexención de los estudios de biodisponibilidad/ Bioequivalencia para establecer Equivalencia Terapéutica de formas Farmacéuticas Sólidas Orales.
- Velázquez Solís, A. (2008). Comparación del perfil de disolución del Captopril en productos genéricos de producción guatemalteca contra el producto innovador para comprobar la intercambiabilidad terapéutica. *Tesis de graduación , Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia*.
- Zelían. (2019, Agosto 30). From Zelían: <https://www.zelian.com.ar/disolutor-de-comprimidos-de-8-vasos-marca-numak-modelo-rc-8ds--det--EQL-00490--imp->

-

### XIII. ANEXOS

Tabla No. 4 Análisis comparativos de Valoración y disolución

XIV. PRUEBA	ESPECIFICACION	INNOVADOR			GENÉRICO			LABORATORIO NACIONAL		
Cuantificación	Clorhidrato de Metformina 90 % - 110 %	98.60			99.12			97.10		
Disolución	METFORMINA HCL	2 hora	8 horas	16 horas	2 hora	8 horas	16 horas	2 hora	8 horas	16 horas
Aparato 1 a 100rpm. Buffer fosfato pH 6.8 900mL. Tiempo 2, 8 y 16 horas	El producto cumple con el criterio de aceptación para L1. 2 h: No más de 30% 8 h: Entre 65 – 90% 16 h: no menos de 90%.	28.11	74.53	96.85	32.15	81.54	100.84	27.45	83.79	95.45
		28.10	74.14	99.48	26.89	80.56	104.76	28.38	86.21	96.11
		28.34	74.87	97.51	27.16	82.94	100.14	27.85	80.67	97.24
		28.12	74.70	98.03	36.21	84.20	104.48	27.72	81.89	99.33
		28.21	75.22	92.24	26.75	85.17	102.38	28.79	83.78	94.59
		28.20	73.60	93.43	31.48	84.76	102.94	27.58	84.87	98.79
		29.23	79.44	100.34	33.59	81.37	101.34	27.34	82.56	97.47
		28.36	73.26	95.66	36.97	82.04	102.33	27.59	83.12	97.95
		27.58	74.59	93.74	39.76	88.96	104.84	27.00	82.76	96.19
		28.76	76.32	95.45	38.17	86.65	103.08	25.93	79.09	92.36
		27.82	72.3	93.66	37.86	82.33	102.11	29.78	84.3	97.79
		27.33	71.76	92.88	37.73	82.07	101.4	28.87	83.91	97.02
PROMEDIO		28.18	74.56	95.77	36.43	84.07	102.55	27.86	83.08	96.69

Fuente: Datos experimentales

## PARÁMETROS DE LA VALIDACIÓN METODOLÓGICA SEGÚN USP 40

### PRECISIÓN

- **Repetibilidad.** Determinar la absorbancia de la solución estándar preparada como solución al 100% para la linealidad de sistema por sextuplicado.
- **Cálculos.** Calcular promedio, desviación estándar y coeficiente de variación utilizando las siguientes fórmulas.

Promedio

$$\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$$

Desviación estándar

$$s = \sqrt{\frac{n(\sum x^2) - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$$

Coeficiente de variación

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} * 100$$

- **Criterios de aceptación.**

$$CV \leq 1.5\%$$

Valores superiores deben ser justificados.

Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado

Tabla No. 5 Datos del análisis de precisión.

No	Abs
1	1.206
2	1.194
3	1.166
4	1.201
5	1.203
6	1.174
prom	1.190666667
s	0.016681327
CV	1.401007297

## LINEALIDAD DE SISTEMA

- **Solución al 50%.** Transferir 42.5 mg, pesados con exactitud, de Metformina HCl de pureza conocida a un balón volumétrico de 100 mL, diluir con medio de disolución. Aforar con el mismo solvente. Transferir una alícuota de 2 mL a un balón volumétrico de 50 mL. Aforar con medio de disolución. Filtrar de 5 a 10 mL de esta solución con filtros de 0.20  $\mu\text{m}$ , colocar el filtrado en un tubo de ensayo limpio; descartando los primeros mililitros.
  
- **Solución al 75%.** Transferir 63.75 mg, pesados con exactitud, de Metformina HCl de pureza conocida a un balón volumétrico de 100 mL, diluir con medio de disolución. Aforar con el mismo solvente. Transferir una alícuota de 2 mL a un balón volumétrico de 50 mL. Aforar con medio de disolución. Filtrar de 5 a 10 mL de esta solución con filtros de 0.20  $\mu\text{m}$ , colocar el filtrado en un tubo de ensayo limpio; descartando los primeros mililitros.
  
- **Solución al 100%.** Transferir 85 mg, pesados con exactitud, de Metformina HCl de pureza conocida a un balón volumétrico de 100 mL, diluir con medio de disolución. Aforar con el mismo solvente. Transferir una alícuota de 2 mL a un balón volumétrico de 50 mL. Aforar con medio de disolución. Filtrar de 5 a 10 mL de esta solución con filtros de 0.20  $\mu\text{m}$ , colocar el filtrado en un tubo de ensayo limpio; descartando los primeros mililitros.
  
- **Solución al 125%.** Transferir 106.25 mg, pesados con exactitud, de Metformina HCl de pureza conocida a un balón volumétrico de 100 mL, diluir con medio de disolución. Aforar con el mismo solvente. Transferir una alícuota de 2 mL a un balón volumétrico de 50 mL. Aforar con medio de disolución. Filtrar de 5 a 10 mL de esta solución con filtros de 0.20  $\mu\text{m}$ , colocar el filtrado en un tubo de ensayo limpio; descartando los primeros mililitros.

- **Solución al 150%.** Transferir 127.5 mg, pesados con exactitud, de Metformina HCl de pureza conocida a un balón volumétrico de 100 mL, diluir con medio de disolución. Aforar con el mismo solvente. Transferir una alícuota de 2 mL a un balón volumétrico de 50 mL. Aforar con medio de disolución. Filtrar de 5 a 10 mL de esta solución con filtros de 0.20  $\mu\text{m}$ , colocar el filtrado en un tubo de ensayo limpio; descartando los primeros mililitros.
- **Procedimiento.** Determinar la absorbancia de las soluciones 50, 75, 100, 125 y 150% por triplicado.
- **Cálculos.** Realizar una regresión lineal de concentración real de la muestra vrs absorbancia de la solución de Metformina HCl. Determinar el  $r^2$  y el intervalo de confianza de  $\beta_1$  utilizando las siguientes formulas.

Pendiente

$$b_1 = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{n \sum x^2 - (\sum x)^2}$$

Ordenada al origen

$$b_0 = \frac{\sum y - b_1 \sum x}{n}$$

Coefficiente de determinación

$$r^2 = \frac{[n(\sum xy) - (\sum x)(\sum y)]^2}{[n(\sum x^2) - (\sum x)^2][n(\sum y^2) - (\sum y)^2]}$$

Intervalo de confianza para la pendiente

$$IC(\beta_1) = b_1 \pm t_{0.975, n-2} S_{b_1}$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} \sqrt{\frac{1}{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum y^2 - b_1 \sum xy - b_0 \sum y}{n-2}}$$

**Criterios de aceptación.**

$r^2 \geq 0.98$

IC( $\beta_1$ ) No debe incluir el cero

Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado

Tabla 6. Pesos y volumen de las soluciones preparadas para la linealidad de sistema.

%	peso	peso real	vol 1	Alícuota	volumen (mL)	conc (mg/mL)
50	42.5	42.37675	100	2	50	0.0169507
75	63	62.8173	100	2	50	0.0251269
100	85	84.7535	100	2	50	0.0339014
125	106.3	105.99173	100	2	50	0.0423967
150	127.5	127.13025	100	2	50	0.0508521



Tabla 7. Concentraciones y absorbancias de las soluciones preparadas para la linealidad de sistema.

%	conc (mg/mL)	Ábs
50	0.01695	0.648
	0.01695	0.632
	0.01695	0.757
75	0.02513	0.899
	0.02513	0.864
	0.02513	0.876
100	0.03390	1.166
	0.03390	1.203
	0.03390	1.206
125	0.04240	1.497
	0.04240	1.445
	0.04240	1.453
150	0.05085	1.742
	0.05085	1.695
	0.05085	1.702

Tabla 8. Datos obtenidos para calcular la regresión lineal.

	X	y	xy	x <sup>2</sup>	y <sup>2</sup>
	0.0170	0.648	0.010984	0.000287	0.419904
	0.0170	0.632	0.010713	0.000287	0.399424
	0.0170	0.757	0.012832	0.000287	0.573049
	0.0251	0.899	0.022589	0.000631	0.808201
	0.0251	0.864	0.02171	0.000631	0.746496
	0.0251	0.876	0.022011	0.000631	0.767376
	0.0339	1.166	0.039529	0.001149	1.359556
	0.0339	1.203	0.040783	0.001149	1.447209
	0.0339	1.206	0.040885	0.001149	1.454436
	0.0424	1.497	0.063468	0.001797	2.241009
	0.0424	1.445	0.061263	0.001797	2.088025
	0.0424	1.453	0.061602	0.001797	2.111209
	0.0509	1.742	0.088584	0.002586	3.034564
	0.0509	1.695	0.086194	0.002586	2.873025
	0.0509	1.702	0.08655	0.002586	2.896804
Suma	0.508	18	1	0.019	2.32203.E+01
suma <sup>2</sup>	0.257742471	3.16306.E+02	0.448496	0.000375	539.1817284

Tabla No. 9 Datos para criterios de aceptación.

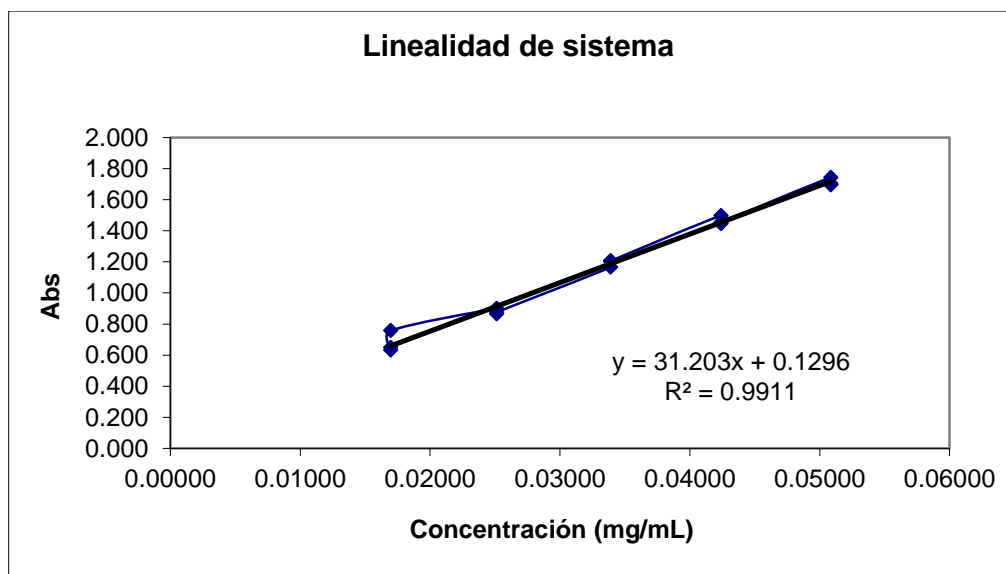
pendiente (b1)	31.20348739
ordenada al origen (b0)	0.129567087

r <sup>2</sup>	0.9911
----------------	--------

S y/x	0.038240096
Sb1	0.820634085

intervalo de confianza para la pendiente	
29.43091777	32.97605701

Gráfica 3. Regresión lineal de la linealidad de sistema.



### EVALUACIÓN Y CÁLCULOS ESTADÍSTICOS.

#### Aceptación del sistema

##### ESPECIFICIDAD

Tabla No. 10. Absorbancia obtenidas para cada solución.

Lectura	Solución excipientes	Solución estándar	Solución blanco	Estándar + excipientes
Primera	0.003	1.474	0.002	1.510
Segunda	0.002	1.474	0.001	1.510
Tercera	0.002	1.473	0.003	1.511

#### ▪ Criterios de aceptación.

La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito.

Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado

#### CANTIDAD ADICIONADA vrs. CANTIDAD RECUPERADA

IC de la pendiente	Debe incluir la unidad
IC de la ordenada al origen	Debe incluir el cero
$r^2$	$\geq 0.985$
CVy/x porcentaje de recobro	No debe ser mayor a 2%
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado	

## PORCENTAJE DE RECOBRO

IC del porcentaje de recobro	Debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo 98.0 – 102.0%
CV	No debe ser mayor de 2%
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado	

### FÓRMULAS

Coefficiente de determinación:

$$r^2 = \frac{[n(\sum XY) - (\sum X)(\sum Y)]^2}{[n(\sum X^2) - (\sum X)^2][n(\sum Y^2) - (\sum Y)^2]}$$

b1 (pendiente):

$$b = \frac{\sum XY - \frac{(\sum X)(\sum Y)}{n}}{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}$$

b0 (ordenada al origen):

$$a = \frac{\sum y - b\sum x}{N}$$

$$S_{y/x} = \sqrt{\frac{\sum Y^2 - b_1 \sum XY - b_0 \sum Y}{n - 2}}$$

$$S_{b_1} = S_{y/x} * \sqrt{\frac{1}{\sum X^2 - (\sum X)^2/n}}$$

$$S_{b_0} = S_{y/x} * \sqrt{1 + \frac{(\bar{X})^2}{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{n}}}$$

$$IC\ b_1 = b_1 \pm (t_{0.975, n-1} * S_{b_1})$$

$$IC\ b_0 = b_0 \pm (t_{0.975, n-1} * S_{b_0})$$

$$IC\ \% \text{ recuperación} = \bar{X} \pm (t_{0.975, n-1} * s/\sqrt{n})$$

### INTERVALO

Tabla No. 11. Datos obtenidos para criterios de aceptación de Intervalo, para Metformina HCl.

	S	Promedio	CV	IC	
12.5%	0.79	100.47	0.78	99.87	101.08
100.0%	1.01	100.48	1.01	99.70	101.26
150.0%	0.77	100.35	0.77	99.93	100.77

- Criterio de aceptación**

CV del porcentaje de recobro, en cada concentración evaluada	No debe ser mayor al 2.0%
IC del porcentaje de recobro, en cada concentración evaluada	Debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del porcentaje de recobro se incluya en el intervalo 98.0 – 102.0%
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado	

## EXACTITUD

Tabla 10. Pesos y volumen de las soluciones preparadas para Metformina HCl

%	Peso	P. real	Vol 1	Ali 1	Vol 2	mg agregados	Abs.	mg recuperados	% recobro
12.5	6.9	6.86	100	4	50	6.86	0.204	6.97	101.63
	6.9	6.86	100	4	50	6.86	0.202	6.90	100.54
	6.9	6.86	100	4	50	6.86	0.202	6.90	100.54
12.5	6.8	6.76	100	4	50	6.76	0.197	6.71	99.24
	6.8	6.76	100	4	50	6.76	0.198	6.75	99.80
	6.8	6.76	100	4	50	6.76	0.198	6.75	99.80
12.5	6.8	6.76	100	4	50	6.76	0.201	6.86	101.46
	6.8	6.76	100	4	50	6.76	0.199	6.78	100.35
	6.8	6.76	100	4	50	6.76	0.200	6.82	100.91
100	55.3	54.97	100	4	50	54.97	1.510	55.95	101.79
	55.3	54.97	100	4	50	54.97	1.510	55.95	101.79
	55.3	54.97	100	4	50	54.97	1.511	55.99	101.86
100	55.2	54.87	100	4	50	54.87	1.480	54.83	99.93
	55.2	54.87	100	4	50	54.87	1.481	54.87	100.00
	55.2	54.87	100	4	50	54.87	1.480	54.83	99.93
100	55.4	55.07	100	4	50	55.07	1.481	54.87	99.64
	55.4	55.07	100	4	50	55.07	1.482	54.90	99.70
	55.4	55.07	100	4	50	55.07	1.481	54.87	99.64
150	82.8	82.30	100	4	50	82.30	2.234	83.11	100.98
	82.8	82.30	100	4	50	82.30	2.234	83.11	100.98
	82.8	82.30	100	4	50	82.30	2.235	83.15	101.03
150	82.9	82.40	100	4	50	82.40	2.201	81.87	99.36
	82.9	82.40	100	4	50	82.40	2.201	81.87	99.36
	82.9	82.40	100	4	50	82.40	2.200	81.83	99.31
150	82.8	82.30	100	4	50	82.30	2.227	82.85	100.66
	82.8	82.30	100	4	50	82.30	2.228	82.88	100.71
	82.8	82.30	100	4	50	82.30	2.230	82.96	100.80

Tabla No. 12 Datos para criterios de aceptación, para Metformina HCl.

PROMEDIO	100.43
S	0.83
Intervalo de Confianza	
100.10	100.76

- Criterio de aceptación

IC del porcentaje de recobro	Debe incluir el 100% o que el promedio aritmético del % de recobro se incluya en el intervalo 98.0 – 102.0%
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado	

**PRECISIÓN DEL SISTEMA:**

Tabla No. 13 Datos del análisis de precisión para Metformina HCl

Número	Absorbancia
1	1.474
2	1.474
3	1.473
4	1.472
5	1.471
6	1.473
Promedio	1.473
s	0.001
CV	<b>0.08</b>

- **Criterios de aceptación.**

CV	$\leq 1.5\%$
Valores superiores deben ser justificados.	
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado	

**FÓRMULAS**

Promedio:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Desviación estándar:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

Coeficiente de Variación:

$$CV = \left( \frac{s}{\bar{X}} \right) \times 100$$

**PRECISIÓN DEL MÉTODO: VALORACIÓN**

Tabla No. 14 Datos del análisis de precisión del método para Metformina HCl.

Número	Absorbancia
1	1.480
2	1.481
3	1.480
4	1.484
5	1.488
6	1.487
Promedio	1.483
s	0.004
CV	<b>0.24</b>

- **Criterios de aceptación.**

CV	≤ 1.5%
Valores superiores deben ser justificados.	
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado	

#### FÓRMULAS

Promedio:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$$

Desviación estándar:

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$$

Coefficiente de Variación:

$$CV = \left( \frac{s}{\bar{X}} \right) \times 100$$

## PRECISIÓN DEL MÉTODO. DISOLUCIÓN

Tabla No. 15 Datos del análisis de precisión para Metformina HCl. 1 hora.

Lectura	Absorbancias de Metformina HCl						% de Metformina HCl					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
1	0.428	0.480	0.402	0.475	0.400	0.470	27.67	31.18	25.91	30.84	25.78	30.51
2	0.425	0.487	0.405	0.475	0.398	0.480	27.47	31.65	26.12	30.84	25.64	31.18
3	0.426	0.489	0.405	0.476	0.397	0.481	27.53	31.79	26.12	30.91	25.58	31.25
4	0.429	0.481	0.408	0.478	0.401	0.475	27.74	31.25	26.32	31.05	25.85	30.84
5	0.429	0.480	0.410	0.479	0.401	0.475	27.74	31.18	26.45	31.11	25.85	30.84
6	0.428	0.485	0.401	0.475	0.405	0.476	27.67	31.52	25.85	30.84	26.12	30.91
Promedio	0.428	0.484	0.405	0.476	0.400	0.476	27.6	31.4	26.1	30.9	25.8	30.9
S	0.002	0.004	0.003	0.002	0.003	0.004	0.1	0.3	0.2	0.1	0.2	0.3
CV	<b>0.38</b>	<b>0.80</b>	<b>0.85</b>	<b>0.37</b>	<b>0.70</b>	<b>0.83</b>	<b>0.40</b>	<b>0.83</b>	<b>0.89</b>	<b>0.38</b>	<b>0.73</b>	<b>0.87</b>

Tabla No. 16 Datos del análisis de precisión para Metformina HCl. 8 horas.

Lectura	Absorbancias de Metformina HCl						% de Metformina HCl					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
1	1.205	1.225	1.190	1.227	1.225	1.230	80.13	81.48	79.11	81.61	81.48	81.81
2	1.205	1.230	1.191	1.228	1.226	1.231	80.13	81.81	79.18	81.68	81.54	81.88
3	1.210	1.231	1.190	1.227	1.223	1.229	80.46	81.88	79.11	81.61	81.34	81.75
4	1.208	1.228	1.192	1.225	1.222	1.228	80.33	81.68	79.25	81.48	81.27	81.68
5	1.209	1.230	1.191	1.230	1.220	1.229	80.40	81.81	79.18	81.81	81.14	81.75
6	1.208	1.231	1.192	1.229	1.221	1.230	80.33	81.88	79.25	81.75	81.21	81.81
Promedio	1.208	1.229	1.191	1.228	1.223	1.230	80.3	81.8	79.2	81.7	81.3	81.8
S	0.002	0.002	0.001	0.002	0.002	0.001	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2	0.1
CV	<b>0.17</b>	<b>0.19</b>	<b>0.08</b>	<b>0.14</b>	<b>0.19</b>	<b>0.09</b>	<b>0.17</b>	<b>0.19</b>	<b>0.08</b>	<b>0.14</b>	<b>0.19</b>	<b>0.09</b>

Tabla No. 17 Datos del análisis de precisión para Metformina HCl. 16 horas.

Lectura	Absorbancias de Metformina HCl						% de Metformina HCl					
	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6	VASO 1	VASO 2	VASO 3	VASO 4	VASO 5	VASO 6
1	1.415	1.510	1.441	1.498	1.475	1.482	94.30	100.72	96.06	99.91	98.36	98.83
2	1.417	1.511	1.448	1.498	1.477	1.483	94.44	100.79	96.53	99.89	98.49	98.90
3	1.419	1.509	1.446	1.497	1.478	1.484	94.57	100.65	96.40	99.84	98.56	98.96
4	1.417	1.508	1.447	1.493	1.479	1.483	94.44	100.58	96.46	99.57	98.63	98.90
5	1.415	1.511	1.441	1.495	1.479	1.482	94.30	100.79	96.06	99.71	98.63	98.83
6	1.416	1.512	1.440	1.497	1.477	1.481	94.37	100.85	95.99	99.84	98.49	98.76
Promedio	1.417	1.510	1.444	1.496	1.478	1.483	94.4	100.7	96.3	99.8	98.5	98.9
S	0.002	0.001	0.004	0.002	0.002	0.001	0.1	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1
CV	<b>0.11</b>	<b>0.10</b>	<b>0.25</b>	<b>0.13</b>	<b>0.10</b>	<b>0.07</b>	<b>0.11</b>	<b>0.10</b>	<b>0.25</b>	<b>0.13</b>	<b>0.10</b>	<b>0.07</b>

- **Criterios de aceptación.**

CV	$\leq 1.5\%$
Valores superiores deben ser justificados.	
Cualquier otro criterio de aceptación debe ser justificado	



## FÓRMULAS

Promedio:  $\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^n X_i}{n}$

Coefficiente de Variación:  $CV = \left(\frac{S}{\bar{X}}\right) \times 100$

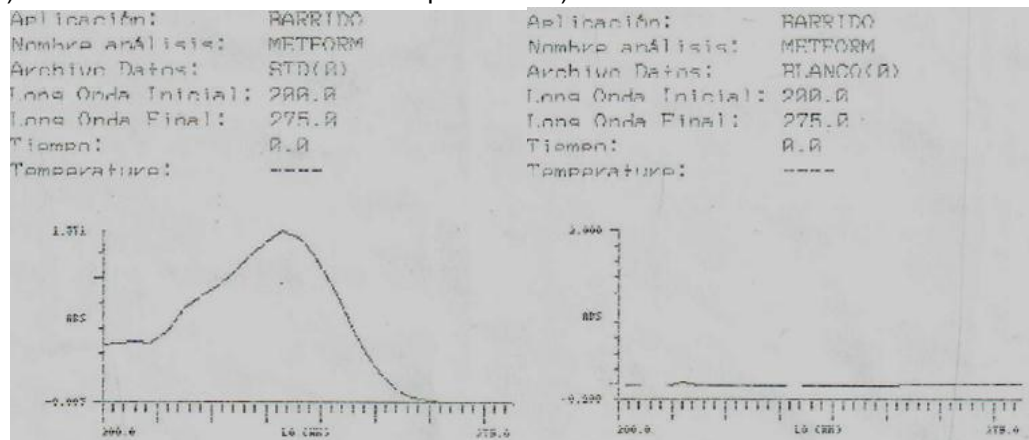
Desviación estándar:  $s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (X_i - \bar{X})^2}{n-1}}$

## RESUMEN DE LOS RESULTADOS Y CONCLUSIONES DE LA VALIDACIÓN

Tabla No. 18

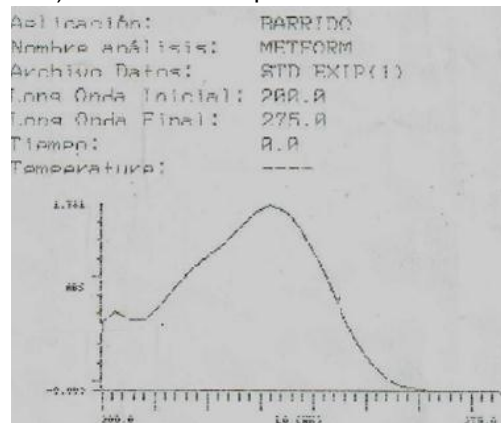
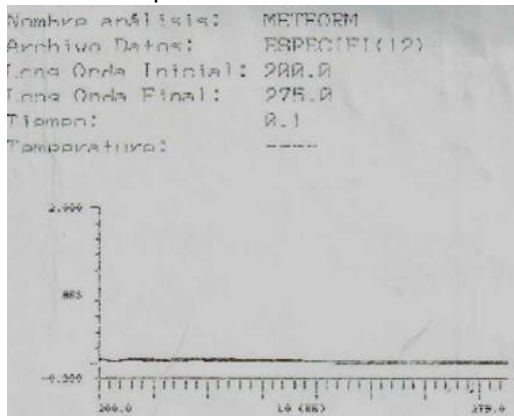
CRITERIO DE DESEMPEÑO ANALÍTICO	CRITERIOS DE ACEPTACIÓN	RESULTADO OBTENIDO	CONCLUSIONES
<b>Especificidad</b>	La respuesta del método únicamente debe ser debida al analito, se considera ruido las absorbancias que sean menores al 1% de la absorbancia medida del analito.	Absorbancias obtenidas: Sol. Exc. = 0.002 (0.14%) Blanco = 0.002 (0.14%) Estandar = 1.474 Std + Excipientes = 1.510	La solución de excipientes y la solución blanco, no interfieren en la cuantificación de la Metformina HCl, puesto que no hay ninguna absorbancia que sea mayor al 1% con respecto al analito
<b>Linealidad del sistema</b>	$r^2 \geq 0.985$	0.9997	$r^2$ es mayor a 0.985, cumple
<b>Linealidad del método</b>	<i>Cantidad agregada vs. Cantidad recuperada</i> IC <sub>b1</sub> incluye la unidad IC <sub>b0</sub> incluye el cero $r^2 \geq 0.985$ CV <sub>y/x</sub> no mayor a 2% <i>Porcentaje de recobro</i> IC % recobro incluye el 100% o el promedio se incluye en el intervalo 98.0-102.0% CV no mayor a 2.0%	IC b <sub>1</sub> = 0.9997 – 1.0093 IC b <sub>0</sub> = -0.2518 – 0.2874 $r^2 = 0.9998$ CV <sub>y/x</sub> = 0.91%  Promedio = 100.48% IC = 100.25 – 100.72%  CV = 0.78%	IC b <sub>1</sub> cumple IC b <sub>0</sub> cumple $r^2$ cumple CV <sub>y/x</sub> cumple  Promedio se encuentra en el rango. Cumple  CV cumple
<b>Intervalo</b>	En cada concentración evaluada CV de % recobro no mayor 2% IC de % recobro incluye el 100% ó el promedio se incluye en el intervalo 98.0 – 102.0%	12.5% CV = 0.78% Promedio = 100.47% IC = 99.87 – 101.08% 150.0% CV = 0.77% Promedio = 100.35% IC = 99.93 – 100.77%	CV en ambas concentraciones, cumple  Promedio se encuentra dentro del rango y en el intervalo de confianza está incluido el 100% para ambas concentraciones, cumple
<b>Exactitud</b>	IC de % recobro incluye el 100% ó el promedio se incluye en el intervalo 98.0 – 102.0%	IC = 100.10 – 100.76%  Promedio = 100.43%	Promedio se incluye en el intervalo, cumple
<b>Precisión del sistema</b>	CV $\leq$ 1.5%	0.08%	El CV es menor a 1.5%, cumple
<b>Precisión del método. Valoración</b>	CV $\leq$ 1.5%	0.24%	El CV es menor a 1.5%, cumple
<b>Precisión del método. Disolución</b>	CV $\leq$ 1.5%	2 HORAS: 0.68% 8 HORAS: 0.14% 16 HORAS: 0.13%	El CV es menor a 1.5%, cumple

## a) Barrido electrónico estándar primario b) Blanco



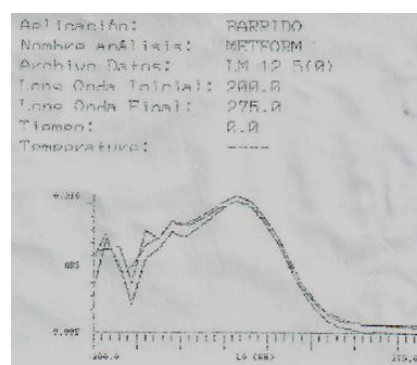
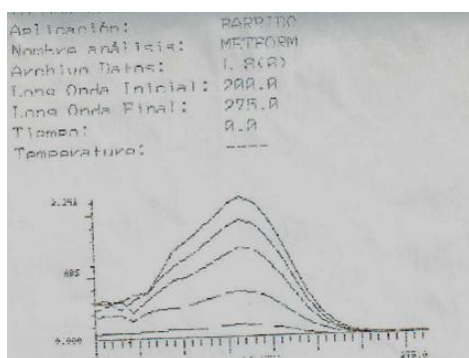
## XV. Excipientes

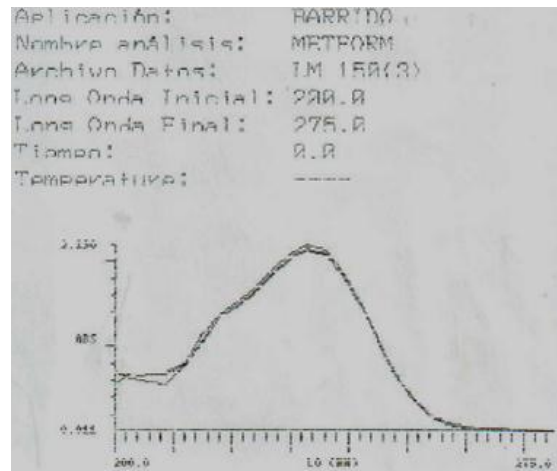
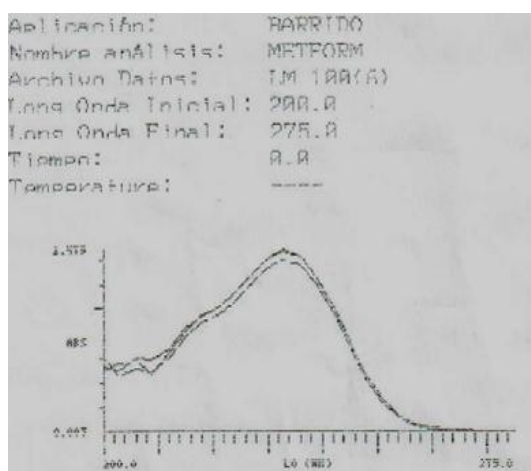
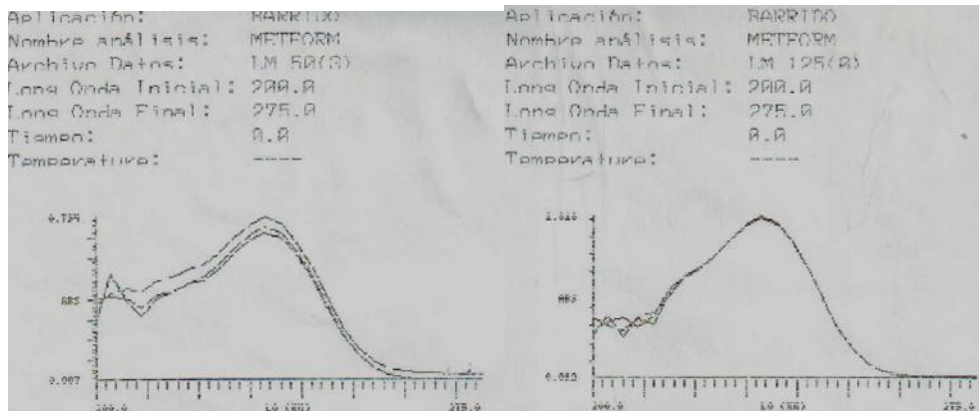
## d) estándar + excipientes



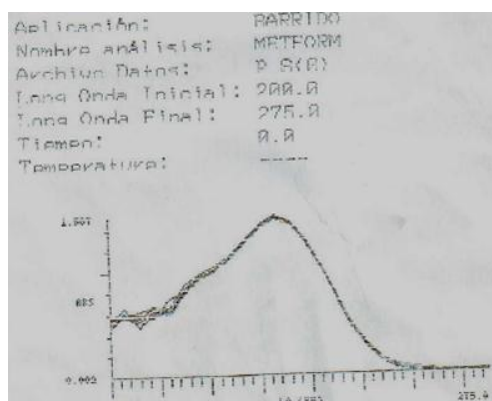
## e) Linealidad del Sistema

## f) Linealidad del método e intervalo

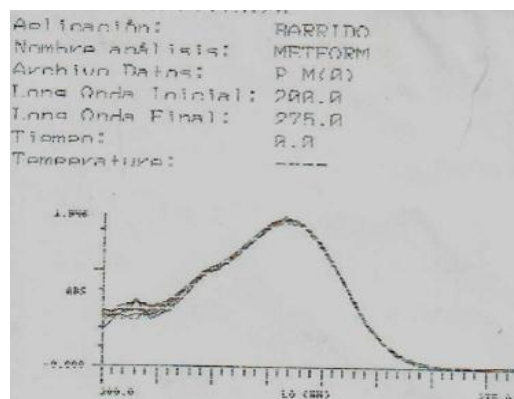




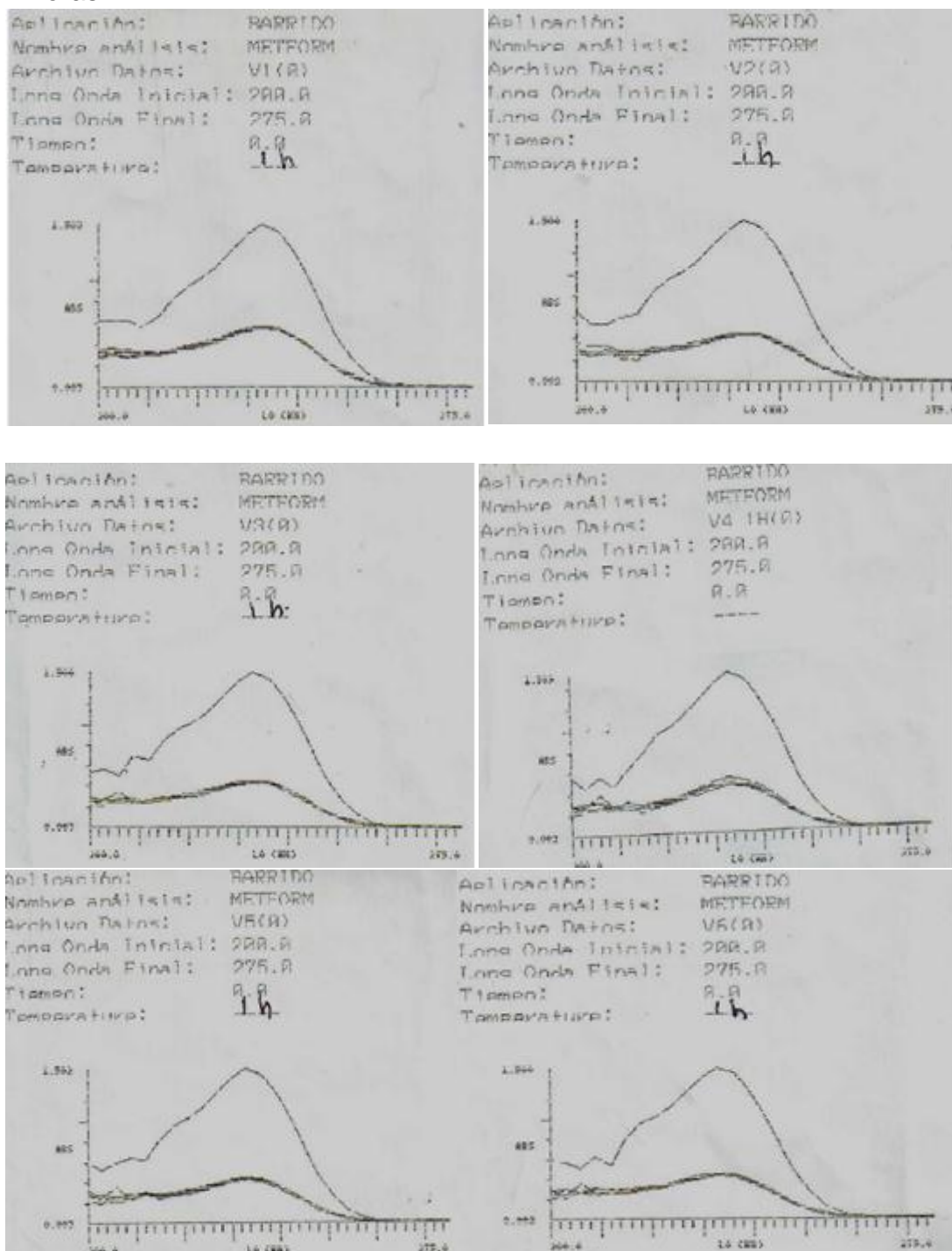
f) Precisión del Sistema



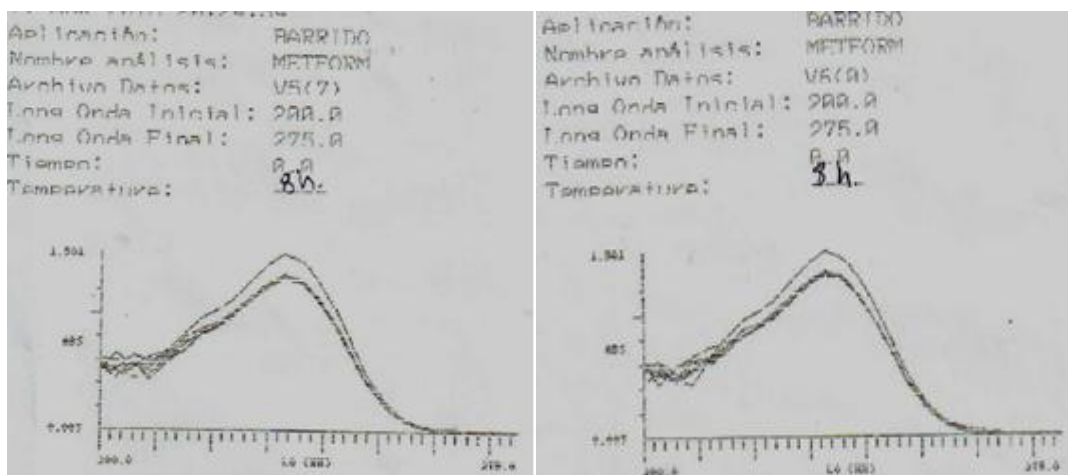
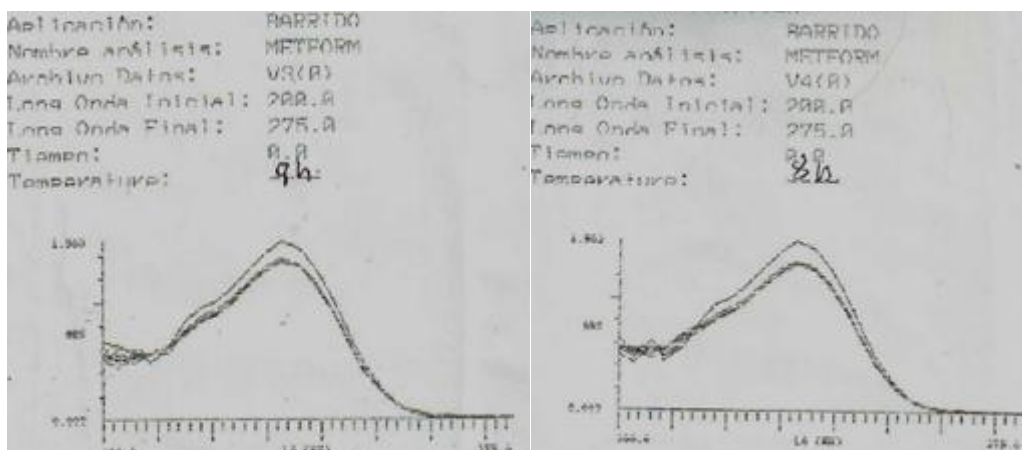
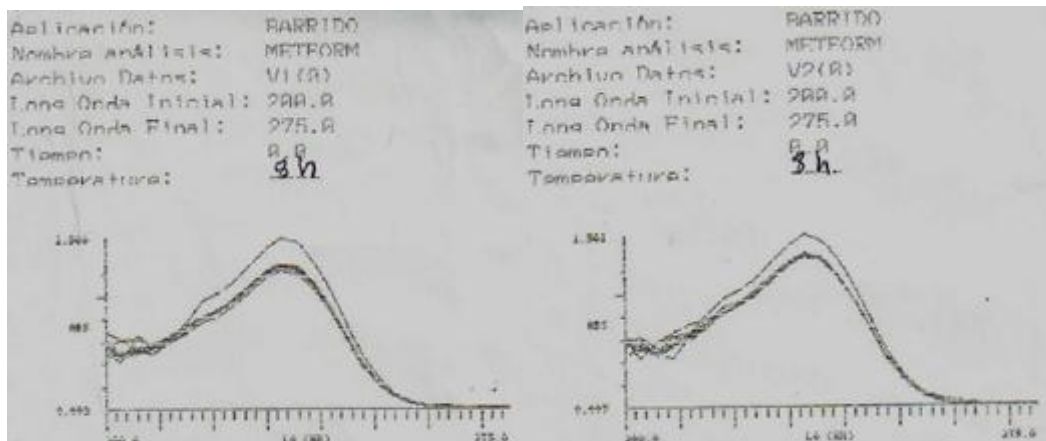
h) Precisión del método



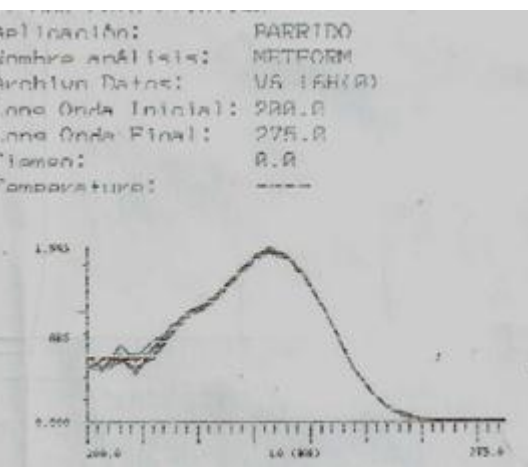
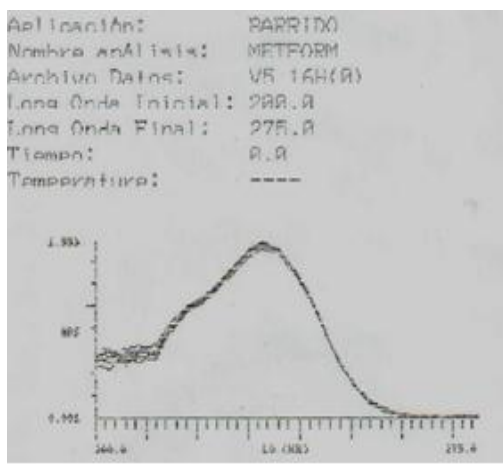
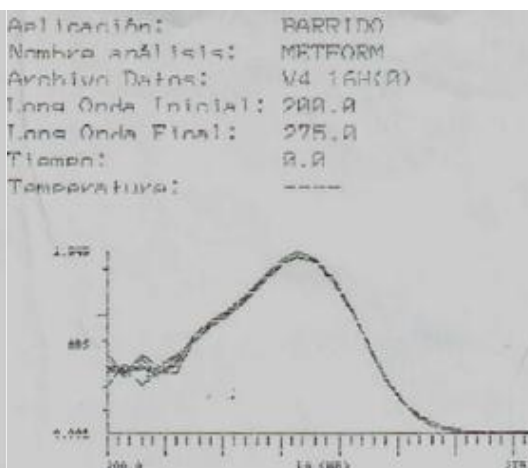
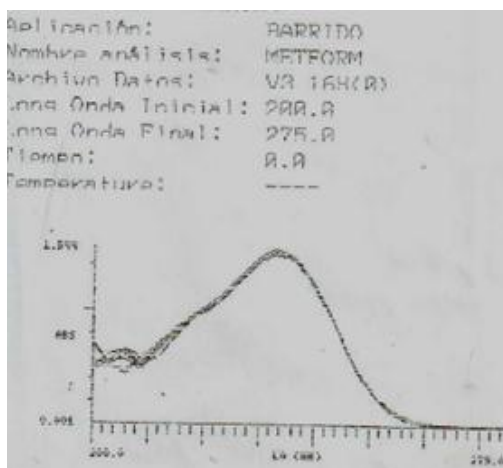
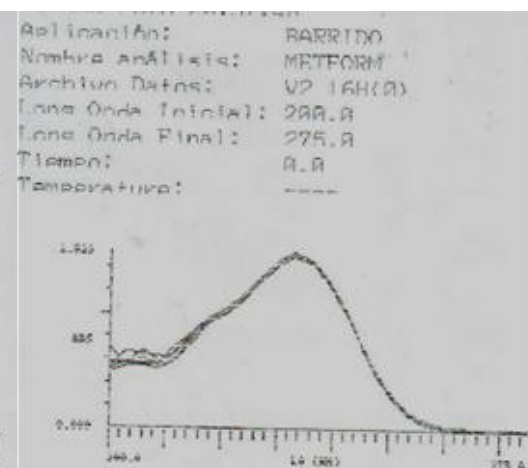
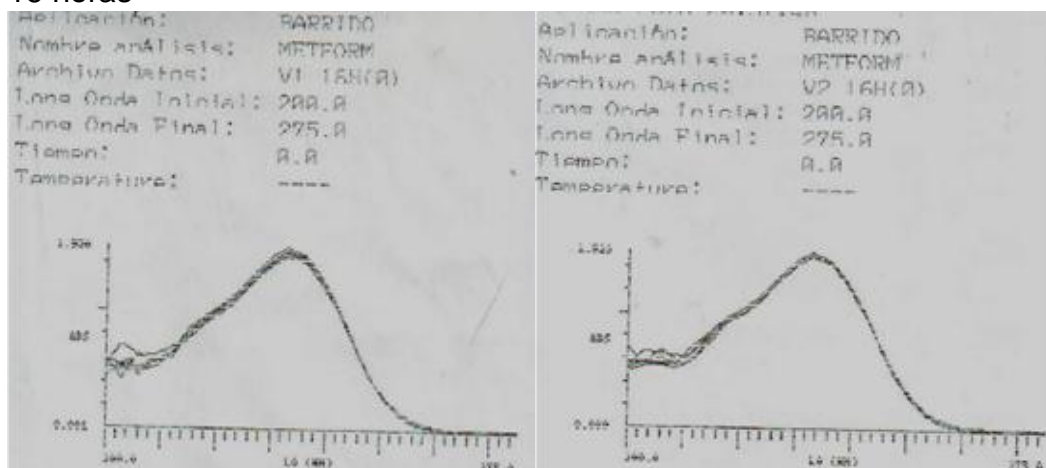
a. PERFILES DE DISOLUCIÓN  
2 horas



8 horas



16 horas



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

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

Tabla No. 19 Genérico vs innovador

Rt – Tt		$\sum n [Rt - Tt]$	$\sum n Rt$	$\frac{\sum n [Rt - Tt]}{\sum n Rt}$	X 100
2 horas	-8.25	-24.54	595.53	- 0.0412	4.12
8 horas	-9.51				
16 horas	-6.78				

$$f1 = 4.12$$

$$f1 = (0 - 15)$$

**Fuente:** Datos experimentales

Tabla No. 20 Laboratorio Nacional vs innovador

Rt – Tt		$\sum n [Rt - Tt]$	$\sum n Rt$	$\frac{\sum n [Rt - Tt]}{\sum n Rt}$	X 100
2 horas	0.32	-9.12	595.53	0.0153	1.53
8 horas	-8.52				
16 horas	-0.92				

$$f1 = 1.53$$

$$f1 = (0 - 15)$$

**Fuente:** Datos experimentales



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

$$f_2 = 50 * \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} * 100 \}$$

Tabla No. 21 Genérico vs innovador

Rt – Tt		(Rt – Tt) <sup>2</sup>	Σn [Rt - Tt]	[1+(1/n) Σn]	Exp -0.5	X 100	Log	X 50
2 h	-8.25	68.0625	204.471	69.156931	0.120249	12.0249	1.0800	54.00
8 h	-9.51	90.4401						
16 h	-6.78	45.9684						

$$f_2 = 54.00$$

$$f_2 = (50 - 100)$$

**Fuente:** Datos experimentales


Tabla No. 22 Laboratorio Nacional vs innovador

Rt – Tt		(Rt – Tt) <sup>2</sup>	Σn [Rt - Tt]	[1+(1/n) Σn]	Exp -0.5	X 100	Log	X 50
2 h	0.32	0.1024	73.5392	25.513064	0.197979	19.7979	1.2966	64.83
8 h	-8.52	72.5904						
16 h	-0.92	0.8464						

$$f_2 = 64.83$$

$$f_2 = (50 - 100)$$

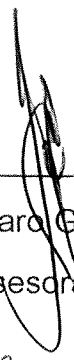
**Fuente:** Datos experimentales



---

Br. Victor Manuel Guillén Scott

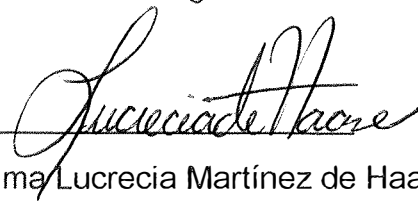
Autor



---

M.A. Julia Amparo García Bolaños

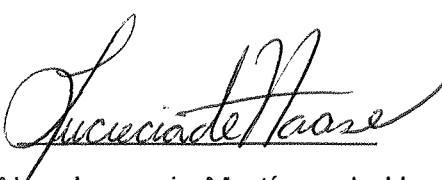
Asesora



---

M.A. Alma Lucrecia Martínez de Haase

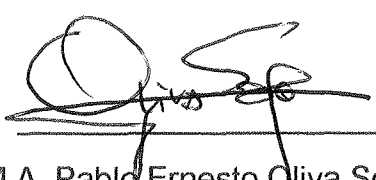
Revisora



---

M.A. Alma Lucrecia Martínez de Haase

Directora



---

M.A. Pablo Ernesto Oliva Soto

Decano