



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**  
UNIDAD XOCHIMILCO. División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Formato SS-T

**SOLICITUD DE TÉRMINO DE SERVICIO SOCIAL**

Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud  
PRESENTE

Por este medio le informo del término del Servicio Social, cuyos datos son los siguientes :

Fecha de Recepción	Día	Mes	Año	Fecha de Aprobación	Día	Mes	Año
--------------------	-----	-----	-----	---------------------	-----	-----	-----

**Datos del Alumno**

Nombre : Rafael Alonso Gálvez Lomelín	
Matrícula : 2152029397	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Ignacio Aldama #33, Santamaria Tepepan, Xochimilco, CDMX C.P.16020	
Teléfono : 55558357	Celular : 5579134104
Correo Electrónico : rafalome31@hotmail.com	CURP : GALR900731HDFLMF09

**Datos del Proyecto**

Nombre del Proyecto : Utilidad del equipo de celda de flujo continuo para evaluar la liberación de fármacos hipoglucemiantes							
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102, UAM-X							
Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco							
Entidad Federativa : Distrito Federal							
Municipio : Coyoacan				Localidad : Coyoacan			
Fecha de Inicio	Día	Mes	Año	Fecha de Término	Día	Mes	Año
	20	11	2019		20	5	2020

**PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES**

Sector: 3.- Público	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 10.- Otros	

**FIRMAS**

 M. en C. José Raúl Medina López No. Ec. 23981 Asesor Interno Nombre, firma y No. Económico	 Dr. Juan Carlos Ruiz Segura No. Ec.40112 Asesor Externo Nombre, firma y No. Económico
 Rafael Alonso Gálvez Lomelín Alumno Nombre, firma	 QFB. Mario González Torres Vo. Bo. de la Comisión Nombre y firma de la persona que autoriza



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

Ciudad de México a 19 de octubre de 2020.

**Dr. Juan Esteban Barranco Florido**  
Jefe del Departamento Sistemas Biológicos  
P R E S E N T E

Por medio de la presente nos permitimos comunicar a usted que el alumno **Rafael Alonso Gálvez Lomelín** con matrícula: **2152029397**, cumplió su Servicio Social del **20 de noviembre de 2019** al **20 de mayo de 2020**, trabajando en el proyecto: **"Utilidad del equipo de celda de flujo continuo para evaluar la liberación de fármacos hipoglucemiantes"**, cubriendo un total de **480** horas.

A T E N T A M E N T E

  
\_\_\_\_\_  
**M. en C. José Raúl Medina López**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Juan Carlos Ruiz Segura**

c.c.p. Mtra. María Elena Contreras Garfias  
Directora de la División de CBS.

UNIDAD XOCHIMILCO  
Calz. del Hueso 1100 Col. Villa Quietud Deleg. Coyoacán CP 04960 México DF, Tel. 5483-7000 ext. 3445.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS  
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL:

“Utilidad del equipo de celda de flujo continuo para evaluar la liberación de fármacos hipoglucemiantes”

PERTENECE AL PROYECTO GENÉRICO:

Evaluación de productos relacionados con la salud.

ALUMNO: Rafael Alonso Gálvez Lomelín

MATRICULA: 2152029397

ASESORES: M. en C. José Raúl Medina López.

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura.

LUGAR DE REALIZACIÓN: LABORATORIO FARMACOCINÉTICA  
Y FARMACODINAMIA, EDIFICIO N-102  
UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO: 20 de Noviembre de 2019

FECHA DE TERMINACIÓN: 20 de Mayo de 2020.

OCTUBRE 2020

## INDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
Aspectos generales.....	6
Propiedades fisicoquímicas.....	6
Mecanismo de acción.....	6
Farmacocinética.....	7
Comparación de perfiles de disolución.....	8
Aparatos de disolución.....	8
Medicamento genérico.....	9
OBJETIVOS.....	10
General.....	10
Específicos.....	10
DESARROLLO EXPERIMENTAL.....	11
Producto.....	11
Uniformidad de dosis.....	11
Valoración.....	11
Validación con el fármaco.....	12
Influencia de filtro.....	13
Validación con el medicamento.....	13
Perfiles de disolución.....	14
Aparato 4 USP (celda de flujo continuo) .....	14
análisis de resultados.....	14
RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	15
Uniformidad de dosis.....	15
Valoración.....	15
Validación del fármaco.....	15
Estabilidad.....	16
Influencia del filtro.....	16
Validación del medicamento.....	17
Disolución.....	18
Factor de diferenciación y similitud.....	19
Parámetros del método modelo independiente (ABC, ED y TMD) .....	20
Comparación de los medicamentos por método modelo dependiente (cinéticas)....	20
METAS Y OBJETIVOS ALCANZADOS.....	23
CONCLUSIÓN.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

## INTRODUCCIÓN

La calidad y efectividad de los medicamentos genéricos no depende únicamente de la presencia del principio activo en el producto medicinal, sino también depende de la forma en que este principio activo llegará al tejido diana para ejercer su acción. A través del estudio de la farmacodinamia de un medicamento, se determina la relación que existe entre la formulación y los efectos farmacológicos del medicamento, especialmente cuando estas formulaciones son sólidas de administración oral.

El proceso de liberación de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, mayoritariamente de administración oral se compone de varios subprocesos: disgregación de la tableta, disolución del fármaco en el medio y, por último, en el supuesto de haber sido administrado el medicamento a un organismo vivo, difusión del principio activo en la solución hacia el lugar de absorción (paso a través de la membrana). En esta secuencia, la velocidad de disolución del fármaco, en general, se considera como una de las fases más importantes, puesto que, salvo excepciones, resulta ser el factor limitante de la liberación y, por ende, de la absorción. (1)

La metformina es un antihiper glucemiante, derivado de la biguanida utilizado en la diabetes mellitus tipo II controlando la cantidad de glucosa (azúcar) en su sangre. Disminuye la cantidad de glucosa que absorbe de sus alimentos y la cantidad de glucosa que forma su hígado. La metformina también incrementa la respuesta de su cuerpo a la insulina, una sustancia natural que controla la cantidad de glucosa en la sangre. La metformina se comercializa como líquido, tabletas y en tabletas de liberación prolongada (acción prolongada) para tomar por la vía oral. (2)(3)

El mecanismo de acción es un aumento de la utilización tisular periférica y una disminución de la producción de glucosa, pero otros mecanismos propuestos son: una reducción de la absorción intestinal de glúcidos; un aumento de la captación tisular y muscular de glucosa y la reducción de la gluconeogénesis hepática e incremento de la glucólisis anaeróbica, potenciando la formación de ácido láctico. Después de su administración oral, su absorción es incompleta. Su vida media plasmática es de 1.3 a 3 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es prácticamente nula. No se metaboliza y se excreta por la orina aproximadamente en 90%. (2)

La metformina es un polvo cristalino blanco, sabor amargo, funde aproximadamente a 223 °C, pKa 12.4, insoluble en éter y cloroformo, soluble en agua y alcohol. (2)(3)

En este trabajo se determinarán los perfiles de disolución de metformina en medicamentos genéricos con el equipo de celda de flujo continuo (Aparato 4 USP por sus siglas en inglés United States Pharmacopeial) para comparar las cinéticas de disolución que presentan los medicamentos en estudio. Para asegurar resultados adecuados se validará el método de disolución de acuerdo con los lineamientos del Consejo Internacional de Armonización (ICH) (4).

## MARCO TEÓRICO

### Aspectos generales

La metformina es un antidiabético, del grupo de las biguanidas, se representa como  $C_4H_{11}N_5$  y su estructura se observa en la Figura 1, procede de la guanidina, que se extrae de la planta *Galega officinalis*, se usa como medicamento de primera línea para el tratamiento diabetes mellitus tipo II (DMT II) (6), se administra de forma oral como tabletas, sola o combinado con otros fármacos, actúa reduciendo los niveles de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) y los niveles de triglicéridos (3). Los efectos adversos más frecuente es la intolerancia gastrointestinal: dolor abdominal, flatulencia y, muy especialmente, diarrea (30%), que es dependiente de la dosis, déficit de absorción de vitamina B<sub>12</sub>, flatulencias, anorexia, entre otras (7).

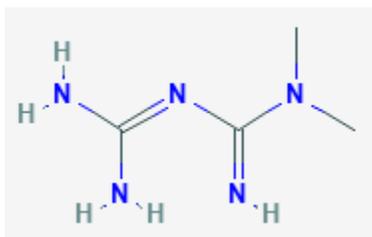


Figura 1. Estructura química de la metformina

### Propiedades fisicoquímicas

*Nombre IUPAC sistemático:* 3- (diaminometilideno) -1,1-dimetilguanidina

*Formula química:*  $C_4H_{11}N_5$

*Masa molecular:* 129,16 g/mol

*Descripción:* Cristales blancos

*Solubilidad:* Fácilmente soluble en agua; poco soluble en alcohol; casi insoluble en acetona y cloruro de metileno (5).

*Punto de fusión:* 226 °C.

La metformina es una biguanida (dimetilbiguanida) utilizada como un hipoglucemiante oral, se utilizada mayormente en el manejo de diabetes mellitus tipo 2, esta es una enfermedad común que combina ambos defectos en la secreción y acción de la insulina mejorando la tolerancia a la glucosa (en pacientes con diabetes tipo 2), disminuyendo tanto la glucosa basal como la que se genera después de ingerir alimentos.

Su mecanismo de acción es diferente al de otros agentes hipoglucemiantes orales. La metformina disminuye la absorción intestinal y la producción hepática de glucosa, mejorando la sensibilidad a la insulina por incremento de la captación y utilización de la glucosa periférica.

### Mecanismo de acción

La metformina disminuye los niveles de glucosa en sangre al disminuir la producción de glucosa hepática (gluconeogénesis), disminuyendo la absorción intestinal de glucosa y

aumentar la sensibilidad a la insulina al aumentar la captación y utilización de glucosa periférica.

Después de la ingestión de la metformina, esta es transportada al espacio intracelular (como se muestra en la Figura 2) por medio del transportador de cationes orgánicos 1 y 3 (OCT1 y OCT3), que es responsable de la captación de metformina en los hepatocitos (células del hígado). Como este fármaco tiene carga positiva, se acumula en las células y en las mitocondrias debido a los potenciales de membrana a través de la membrana plasmática y la membrana interna mitocondrial. La metformina inhibe el complejo mitocondrial I, previniendo la producción de ATP mitocondrial que conduce a un aumento de las relaciones ADP: ATP y AMP y por ende ATP citoplasmático. Estos cambios activan la proteína quinasa activada por AMP (AMPK), esta es una enzima que juega un papel importante en la regulación del metabolismo de la glucosa. Aparte de este mecanismo, la AMPK puede activarse mediante un mecanismo lisosómico que involucra a otros activadores. Después de este proceso, los aumentos en la relación AMP: ATP inhiben la enzima fructosa -1, 6-bisfosfatasa, lo que da como resultado la inhibición de la gluconeogénesis.

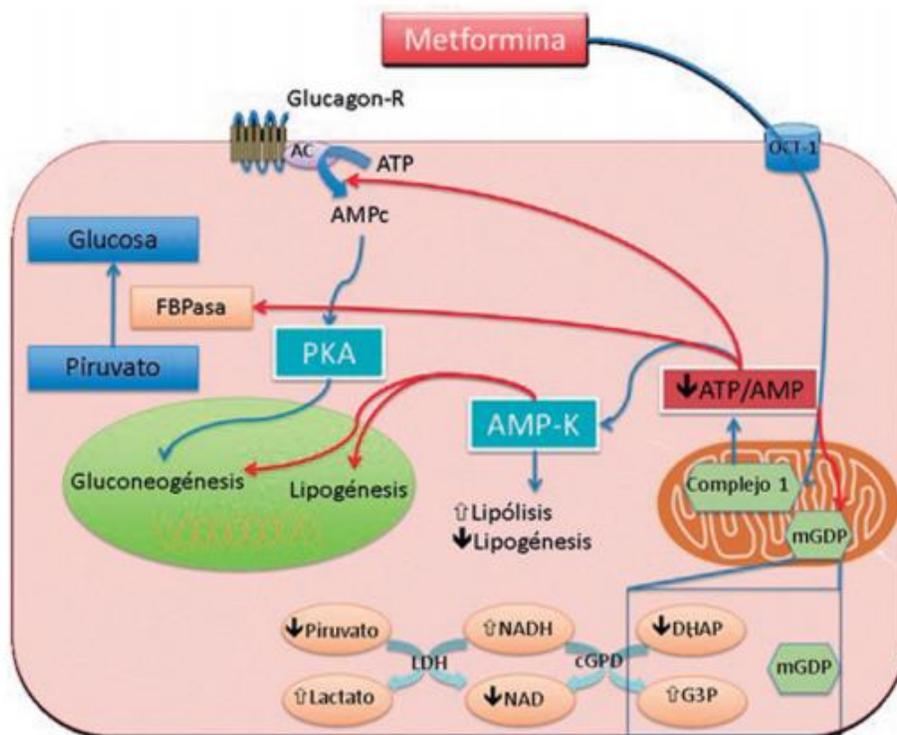


Figura 2. Esquematización del mecanismo de acción de la metformina. (6)

### Farmacocinética

La metformina está caracterizada por una absorción lenta e incompleta (biodisponibilidad entre el 50 y 60 %) en ayunas (5). Su distribución es muy rápida por tejidos, acumulándose en el tubo digestivo y en menor medida en riñón e hígado. Accede lentamente a eritrocitos (5 % de la dosis de sangre), alcanzando una concentración en sangre menor que en plasma (tiene poca adherencia a proteínas plasmáticas). El volumen de distribución (Vd) es  $654 \pm$

358 L y la concentración en el estado estacionario ( $C_{SS}$  o  $C_{EE}$ ) es  $< a 1 \mu\text{g/ml}$ , entre las 24 y 48 h (8).

El tiempo de vida media plasmática fluctúa entre 1.5 y 4.5 h. Además, cerca de 30 a 50 % de una dosis oral es excretada en orina de forma no modificada en 24 h por un mecanismo de secreción tubular y, en menor medida, de filtración glomerular; cerca del 30 % de la dosis es eliminada de forma inalterada en las heces (8).

### **Comparación de perfiles de disolución**

Los estudios de disolución se realizan con el fin de demostrar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos con los de referencia. El perfil de disolución consiste en determinar experimentalmente la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos en condiciones experimentales controladas, a partir de una forma farmacéutica (11).

La prueba de disolución implica una serie de variables de origen diverso que afectan el patrón de flujo hidrodinámico en la interfaz sólido-líquido, el cual, a su vez, es determinante en la velocidad de disolución y en la obtención de resultados reproducibles de la prueba. Se emplea para determinar el cumplimiento de los requisitos de disolución en tabletas o cápsulas establecidos en la monografía individual, para aquellas formas farmacéuticas sólidas de liberación normal, así como supositorios, óvulos, polvos para suspensión o dispositivos médicos impregnados con algún principio activo (5).

- Esta prueba se realiza bajo condiciones controladas y medidas de temperatura, velocidad, tiempo de disolución, volumen, velocidad de flujo y tipo de medio de disolución (12).
- Temperatura: La temperatura va a ser de  $37^\circ\text{C}$  para todos los métodos de disolución sea cual sea el fármaco que contenga la forma farmacéutica, esto debido a la temperatura corporal.
- Tiempo de disolución: Comúnmente son 30, 45 o 60 minutos para tabletas (o cápsulas) de liberación inmediata y hasta de 24 horas para los de liberación prolongada.
- Velocidad de flujo: esta puede variar entre 4, 8 y 16 mL/min.
- Volumen: debido a que este aparato no se le agrega un volumen específico este puede variar dependiendo la duración de la prueba y la velocidad de flujo que se desee.

### **Aparatos de disolución**

Los aparatos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son el método de canastilla (Aparato 1 USP) y el método de paleta (Aparato 2 USP), además de estos también hay otros aparatos como el aparato de celda de flujo (Aparato 4 USP) (9). Los métodos de canastilla y paleta son sencillos, robustos, están bien estandarizados y se utilizan en todo el mundo, en el caso del aparato de celda de flujo no es usado ampliamente debido a que es un método alternativo para perfiles de disolución ya que es más discriminativo y específico, no todas las formas farmacéuticas son adecuadas para el uso de este aparato lo que restringe aún más su uso (10).

### **Medicamentos genéricos**

Especialidad farmacéutica con el mismo fármaco o sustancia activa y forma farmacéutica, con igual concentración o potencia, que utiliza la misma vía de administración y que mediante las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus especificaciones farmacopéicas, perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento de referencia (5).

## **OBJETIVOS**

### **General**

Comparar la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos mediante el análisis de los perfiles de disolución obtenidos con el equipo de celda de flujo continuo Aparato 4 USP.

### **Específicos**

- Validar el método de disolución de metformina en tabletas.
- Determinar los perfiles de disolución de metformina a partir del medicamento de referencia y al menos un medicamento genérico utilizando el equipo de celda de flujo continuo (Aparato 4 USP).
- Comparar las cinéticas de disolución con programas computacionales adecuados.

## DESARROLLO EXPERIMENTAL

### Productos

El presente estudio se realizó con 4 medicamentos de metformina, en una presentación de 500 mg, de los cuales se utilizó la referencia Dabex y tres productos genéricos para realizar la comparación de los perfiles de disolución. En la Tabla 1 se muestran los cuatro productos utilizados, el producto de referencia se denominó R, y los productos genéricos como A, B y C.

Tabla 1. Productos comerciales utilizados

Laboratorio	Producto	Dosis	Clave	Lote	Caducidad
Merck	Dabex	500 mg	R	M91626	ENE 23
Aurax	-	500 mg	A	231069	AGO 21
Medimart	-	500 mg	B	1905687	MAY 21
MD Liferpal	Dinamel	500 mg	C	19E102	JUN 21

### Uniformidad de dosis

Se determinó la uniformidad de dosis con el fin de conocer si el contenido de fármaco en las tabletas presenta diferencias estadísticamente significativas.

*Procedimiento:* En un matraz volumétrico de 100 mL se colocó una tableta con 40 mL de solución amortiguadora de fosfatos (se preparó disolviendo 6.8 g de fosfato monobásico de potasio en 1 000 mL de agua, ajustar con solución de hidróxido de sodio 0.2 N a un pH de  $6.8 \pm 0.1$ ), se colocó en agitación durante 10 min. y se sonicó durante 10 min, posteriormente este proceso se repitió 2 veces más, adicionando en cada repetición 20 mL de solución amortiguadora hasta tener 80 mL de la solución, después se aforó con solución amortiguadora, se filtraron 5 mL, de los cuales se tomó 25  $\mu$ L y colocó en un matraz volumétrico de 25 mL para después llevar al aforo; finalmente se determinaron las absorbancias de cada muestra a 233 nm en celdas de cuarzo de 1 cm utilizando como blanco de ajuste solución amortiguadora y se calculó la cantidad de metformina presente en las tabletas. Este proceso se realizó diez veces por cada medicamento

### Valoración

Se determinó la calidad de las tabletas de cada uno de los medicamentos conforme a la prueba de valoración indicada en la FEUM.

*Procedimiento:* Se pesaron 10 tabletas de cada uno de los productos y se obtuvo el peso promedio, en un matraz volumétrico de 100 mL se colocó el equivalente a 250 mg de metformina con 60 mL de solución amortiguadora, se colocó en agitación durante 10 min. y se llevó a sonicar durante el mismo tiempo en el sonicador, después se aforó con solución amortiguadora, se filtraron 5 mL, de los cuales se tomó 25  $\mu$ L y colocó en un matraz volumétrico de 25 mL para después llevar al aforo; finalmente se determinaron las absorbancias de cada muestra a 233 nm en celdas de cuarzo de 1 cm utilizando como blanco de ajuste solución amortiguadora y se calculó la cantidad de metformina presente en las tabletas.

## Validación con el fármaco

Curva de calibración:

*Procedimiento:* Se pesaron 10 mg de estándar de metformina, se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL y se aforo con solución, posteriormente con ayuda de una micropipeta se tomaron alícuotas del matraz, para obtener las concentraciones que se muestran en la Tabla 2; y se aforaron con solución amortiguadora.

*Tabla 2. Alícuotas utilizadas para la curva de calibración*

Alícuota (µL)	Matraz volumétrico (mL)	Concentración (µg/ml)
15	10	1.5
25	10	2.5
50	10	5
100	10	10
75	5	15

Se determinaron las absorbancias de cada muestra a 233 nm en celdas de cuarzo de 1 cm utilizando como blanco de ajuste una solución amortiguadora.

*Procedimiento:* Se ajustó el espectrofotómetro a una longitud de onda de 233 nm, se colocó el blanco, y a partir de este se determinó la absorbancia de las muestras, una por una, registrando los resultados.

Linealidad

Se elaboraron curvas de calibración del fármaco, se determinaron las absorbancias y se realizó una regresión lineal de estos datos. El coeficiente de determinación debe ser mayor a 0.98 ( $R^2 \geq 0.98$ ) y el coeficiente de variación de las pendientes debe ser menor al 3% para considerar el método como lineal ( $CV \leq 3\%$ ).

Precisión

De los datos de linealidad se debe demostrar que el coeficiente de variación (CV) del factor respuesta no debe ser mayor al 3%.

Estabilidad

Para considerar la muestra como estable la diferencia absoluta (DA) debe ser menor o igual al 3%, aplicando la siguiente fórmula:

$$DA = \left( \frac{A_i - A_f}{A_i} \right) * 100$$

Donde:

DA: Diferencia absoluta

A i: Absorbancia inicial

A f: Absorbancia final

*Procedimiento:* Se prepararon 250 mL de una solución que contenía 2 y 13 µg/mL (cada solución por duplicado) utilizando solución amortiguadora de fosfatos como medio de disolución. Posteriormente de estas soluciones se determinaron las absorbancias por sextuplicado, a las 0, 24 y 48 horas después de haber sido preparadas. Se dejó en almacenamiento una solución de 2 y 13 µg/mL a temperatura ambiente y las otras dos en refrigeración (4°C).

### **Influencia del filtro**

Se realizó esta prueba con la finalidad de evaluar el grado de adherencia de la metformina a los distintos filtros y elegir el filtro al cual se le adhiera la menor cantidad de fármaco.

*Procedimiento:* Se prepararon 250 mL de una solución que tenía una concentración de metformina de 5 µg/mL en solución amortiguadora. Posteriormente la solución se filtró diez veces con filtros de fibra de vidrio, nitrocelulosa y papel filtro. Se determinaron las absorbancias de la solución antes y después de haber sido filtrada con los distintos filtros, para determinar la desviación absoluta con el promedio de los datos registrados.

### **Validación con el medicamento**

La validación del medicamento de referencia se llevó a cabo sin la adición de estándar.

*Procedimiento:* Se determinó el peso promedio de 10 tabletas del medicamento de referencia, se trituraron en un mortero hasta que se obtuvo un polvo fino. Se peso el equivalente al 80, 100 y 120 % de la dosis. Se colocaron en los vasos del disolutor (Aparato 1 USP), los cuales contenían 900 mL de solución amortiguadora a  $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$ , a 100 rpm durante 60 min; y del sobrenadante se obtuvo la cantidad disuelta. Este proceso se realizó por triplicado durante tres días diferentes.

#### Linealidad

Con los resultados obtenidos se graficó la cantidad disuelta de cada uno de los compuestos en función de la cantidad adicionada y se llevó a cabo una regresión lineal. El coeficiente de correlación debe ser  $\geq 0.98$  y tener una regresión significativa ( $p < 0.05$ ).

#### Exactitud

Con los datos obtenidos se calculó el error relativo (ER) en un día y por los tres días en cada nivel con la siguiente fórmula.

$$ER = \left( \frac{CE - CA}{CA} \right) * 100$$

Donde:

ER: Error relativo

CE: Cantidad encontrada

CA: Cantidad agregada

## Precisión

Se calculó el CV del fármaco disuelto; Este parámetro debe ser menor o igual al 3% para considerar el método analítico como preciso.

## Perfiles de disolución

Para realizar esta prueba se prepararon 8L de solución amortiguadora como medio de disolución, el cual previamente se desgasificó mediante vacío. La cantidad disuelta de metformina se determinó automáticamente con cada disolutor y se realizó la lectura a 233 nm.

## Aparato 4 USP (celda de flujo continuo)

*Procedimiento:* Se preparo solución amortiguadora la cual se filtró y desgasificó previamente con vacío, se utilizaron celdas de 22.6 mm con flujo continuo, por las cuales fluía solución amortiguadora como medio de disolución, con flujos cercanos a 16 mL/min. Los tiempos de muestreo se realizaron cada 5 min durante 60 min.

## Análisis de datos

Se obtuvo el perfil de disolución para cada medicamento con los promedios de los porcentajes disueltos. Se calculó el factor de diferenciación (f1) y el factor de similitud (f2) y se determinó el coeficiente de variación (CV) el cual debe ser menor al 20% en el primer tiempo de muestreo mientras que en los tiempos restantes no debe ser mayor al 10%. Siguiendo con la comparación de los perfiles se realizaron los cálculos de los parámetros de modelo independiente, eficiencia de la disolución (ED), y tiempo medio de disolución (TMD); por último, se realizó la comparación de los medicamentos por método modelo dependiente (estudio de la cinética de liberación del fármaco), por medio de la linealización de los perfiles de liberación con las cinéticas de Orden Cero, Primer Orden, Higuchi, Korsmeyer Peppas, Hixson Crowell, Makoid Banakar y Weibull 1 y 4, obteniendo los coeficientes de correlación ( $R^2$  ajustado) donde el criterio de mejor ajuste fue el valor mayor de  $R^2$  y el menor valor de Criterio de Información Akaike (AIC), Se calculó  $t_{50\%}$ ,  $t_{63.2\%}$  y  $t_{70\%}$  con los datos ajustados de hipérbola, se compararon estos valores de los medicamentos genéricos con el valor de el de referencia.

Los cálculos de todos los parámetros se realizaron con el programa DDSolver y Sigmaplot 12.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Uniformidad de dosis

Se determinó el porcentaje de principio activo que contienen los medicamentos A, B, C y R. El parámetro establecido por la FEUM es un porcentaje no menor del 90% y no más del 110% de la cantidad indicada en el marbete. En la tabla 3, se mencionan los porcentajes obtenidos, por lo cual se determina que todos cumplen con las especificaciones de esta prueba.

Tabla 3. Resultados de uniformidad de dosis y valoración del medicamento de referencia y genéricos.

Clave del medicamento	Uniformidad de dosis (%)	Valoración
R	100.9798	104.8677±0.2968
A	99.6948	98.1424±0.1326
B	107.8497	103.8961±0.3956
C	99.8792	99.7565±0.6429

Uniformidad de dosis (n=10) y valoración (n=3), valores de la media ± valores de error estándar.

### Valoración

Todos los medicamentos (A, B, C y R) están dentro de los límites establecidos por la FEUM, siendo estos los mismos que para la uniformidad de dosis. Los resultados se muestran en la tabla 3.

### Validación del fármaco

*Linealidad:* Se obtuvo un coeficiente de determinación de 0.999 Para las tres curvas de calibración de la metformina

En la Figura 3 se muestra la representación gráfica de la curva de calibración promedio, además en la Tabla 4 se presentan los valores obtenidos del análisis de varianza de la curva de calibración promedio.

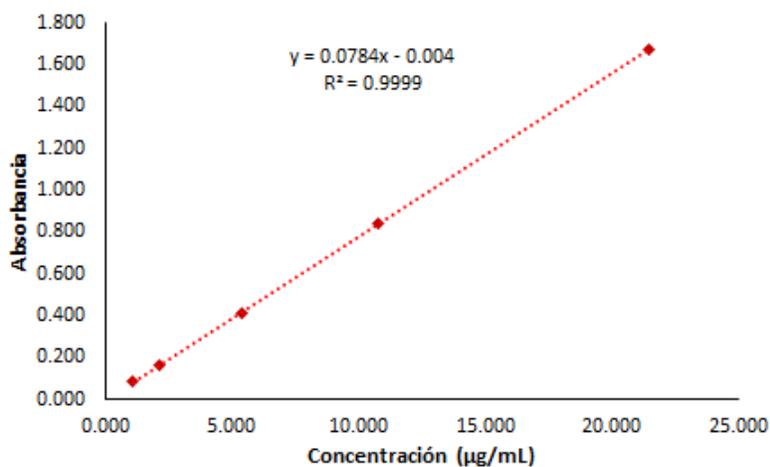


Figura 3. Gráfica de linealidad del sistema.

Tabla 4. Análisis de varianza de linealidad con el fármaco

Parámetro	Grado de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	1.706098577	1.706098577	49004.7862	2.032X10 <sup>-7</sup>
Residuo	3	0.000104445	3.481X10 <sup>-5</sup>		
Total	4	1.706203022			

*Precisión:* Con los datos de las curvas de calibración se calculó el factor respuesta y a partir de estos valores se obtuvo el CV. El valor promedio obtenido de las curvas de calibración fue de 1.42 %, por lo que se considera que el sistema es preciso debido a que el valor es menor a 3%.

### Estabilidad

La muestra se considera como estable, únicamente si los valores de la desviación absoluta (DA) son menores al 3%. Como se puede observar en la Tabla 5, las dos soluciones son estables a las 24 y 48 H en ambas temperaturas. Además, se observa que en la solución de 2 y 13 µg/mL a las 48 h en ambas temperaturas existe una gran variación en las DA obtenidas.

*Tabla 5. Porcentajes de Desviación Absoluta (DA) para la evaluación de estabilidad a 24 y 48 horas*

CONCENTRACIÓN (µg/mL)	TEMPERATURA			
	Ambiente		4° C	
	24 h	48 h	24 h	48 h
2	-9.1274 %	-256.3691 %	-11.8355 %	-248.8465 %
13	-1.1085 %	-44.2517 %	-0.8940 %	-46.2185 %

### Influencia del filtro

Se realizó la prueba de influencia del filtro para determinar que tanta adherencia había de metformina con los filtros de fibra de vidrio, papel filtro y nitrocelulosa, y al final elegir con el que tuviera menor adherencia (menor medicamento retenido). Como se observa en la tabla 6, el filtro en el que se adhiere menor fármaco es el papel filtro.

*Tabla 6. Porcentajes de Desviación Absoluta (DA) para la evaluación de la influencia del filtro.*

FILTRO	DESVIACIÓN ABSOLUTA (%)
Papel filtro	1.8683
Fibra de vidrio	3.5497
Nitrocelulosa	5.8150

## Validación del medicamento

*Linealidad:* En la Tabla 7 se muestran los resultados obtenidos para la linealidad del método. Además, se muestra la representación gráfica de la cantidad recuperada en función de la cantidad adicionada (Figura 4). Por último, se muestra los valores del ANDEVA realizado en la Tabla 8

*Tabla 7. Valores utilizados para la evaluación de la linealidad de la validación con el medicamento*

% DOSIS	mg ADICIONADOS	mg RECUPERADOS	%RECUPERADO
	400.143	400.0727	99.9824
80	400.2717	400.2360	99.9911
	400.2004	402.6183	100.6041
	500.2829	502.5584	100.4548
100	500.2775	503.2908	100.6023
	500.4013	503.1921	100.5577
	600.2362	598.5934	99.7263
120	600.2464	613.0222	102.1284
	600.1417	601.7942	100.2754

*Tabla 8. Análisis de varianza de la linealidad de la valoración con el medicamento.*

Parámetro	Grado de libertad	Suma de cuadrados	Promedio de los cuadrados	F	Valor crítico de F
Regresión	1	62115.6969	62115.6969	3667.2347	8.7905X10 <sup>-11</sup>
Residuo	7	118.5662	16.9380		
Total	8	62234.2630			

El método tiene un comportamiento lineal debido a que el coeficiente de correlación fue de 0.9981, este valor cumple con el parámetro establecido como aceptable ( $R^2 \geq 0.98$ ) y el coeficiente de variación de la pendiente fue mayor al 3% ( $CV \leq 3\%$ ). Se realizó el ANDEVA para indicar que el modelo de regresión lineal fue significativo ( $p < 0.05$ ) Tabla 8.

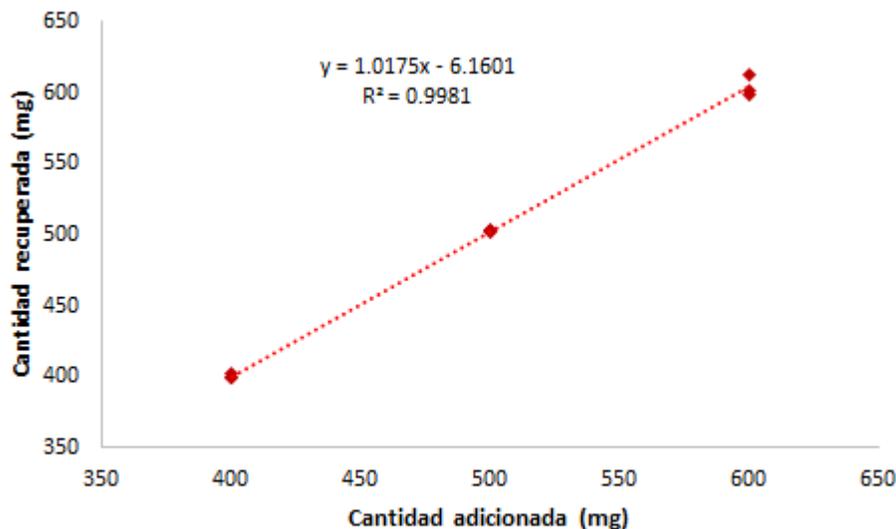


Figura 4. Gráfica de la linealidad de la valoración del medicamento

#### Exactitud y precisión:

La exactitud y precisión se determinaron con los parámetros de error relativo (ER) y desviación estándar relativa (RSD), en el análisis de tres muestras por día durante tres días consecutivos. Las muestras consideraron el 80, 100 y 120% de la dosis de cada fármaco. Los resultados se presentan en la tabla.

Tabla 9. Exactitud y Precisión de la validación con el medicamento.

MEDICAMENTO R		INTRA-DÍA (n=3)			ENTRE-DÍAS (n=9)		
DOSIS (%)	ADICIONADO (mg)	RECUPERADO (mg)	RSD (%)	ER (%)	RECUPERADO (mg)	RSD (%)	RE (%)
80	400.12	400.89±0.55	0.14	0.19	400.97±0.61	0.15	0.21
100	500.23	501.38±.81	0.16	0.23	503.01±1.96	0.39	0.56
120	600.13	601.27±0.81	0.13	0.19	604.47±3.07	0.51	0.72

El valor de error relativo (ER) y desviación estándar relativa (RSD) son menores al 3 % como se puede observar en la tabla 9, por lo tanto, se considera que el método es exacto y preciso.

#### Disolución

En la tabla 10 se presentan los porcentajes promedio disueltos de metformina y el coeficiente de variación (%) del medicamento de referencia como de los tres medicamentos genéricos. En la Figura 5 se representa el perfil de disolución de las diferentes marcas comerciales de metformina.

Tabla 10. Porcentajes promedio disueltos de Metformina obtenidos empleando el aparato 4 USP.

		APARATO 4 USP					
PRODUCTO		TIEMPO (min)					
		5	10	15	20	30	60
R	MEDIA	3.29±0.02	9.83±0.06	16.27±0.10	22.58±0.14	34.41±0.25	57.44±0.50
	CV (%)	2.11	2.10	2.10	2.09	2.50	2.98
A	MEDIA	4.48±0.03	13.44±0.10	22.36±0.17	31.27±0.24	48.63±0.42	56.57±1.43
	CV (%)	2.67	2.66	2.65	2.68	3.02	8.74
B	MEDIA	3.33±0.02	9.94±0.07	16.44±0.10	22.69±0.17	33.82±0.45	55.47±1.01
	CV (%)	2.44	2.32	2.18	2.55	4.57	6.29
C	MEDIA	3.36±0.04	10.06±0.11	15.84±0.31	18.44±0.63	18.64±0.67	18.63±0.67
	CV (%)	3.77	3.80	6.68	11.84	12.45	12.40

CV: Coeficiente de Variación; Media ± EE (n=12)

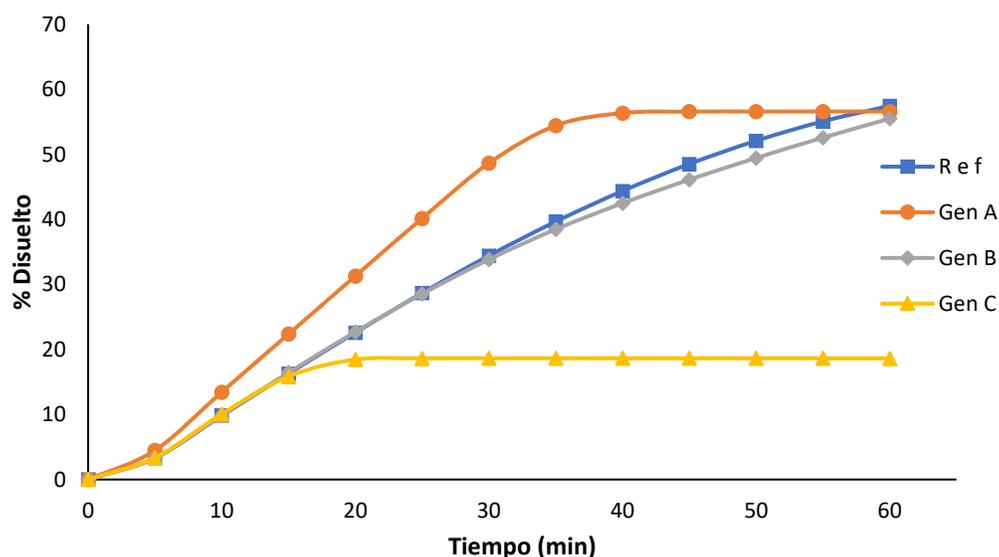


Figura 5. Comparación de perfiles de disolución de metformina en solución de fosfato, realizados en el equipo 4 USP con medicamentos comerciales.

### Factor de diferenciación y de similitud.

De acuerdo con los datos de % disuelto obtenidos de los perfiles de disolución de cada medicamento (R, A, B, C) se realizó la comparación de estos con el medicamento R para determinar el factor de diferenciación (f1) y el factor de similitud (f2) representados en la Tabla 11, donde se observa que el genérico A presenta diferencias tanto en f1 y f2 no presenta similitud, así mismo el genérico B no presenta diferencias (f1) en cuanto a la formulación y de igual manera presenta una similitud en la formulación (f2) con el medicamento R. El genérico C no se representa debido a que los valores del coeficiente de variación (CV) en el primer tiempo no son menores al 20% y en los siguientes tiempos son mayores al 10%.

Tabla 11. Factor de diferenciación y factor de similitud obtenidos en el aparato 4 USP.

APARATO 4			
FACTORES	GENÉRICO A	GENÉRICO B	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
f1	21.10	3.34	0-15 (donde 0 es ideal)
f2	52.85	86.83	50-100 (donde 100 es ideal)

### Parámetros del método modelo independiente (ABC, ED y TMD)

En la Tabla 12 se encuentran tabulados los valores promedio del % de metformina disuelto a los 60 min y los parámetros del método modelo independiente de los cinco medicamentos que se estudiaron. Para realizar la comparación se realizó un análisis de varianza, con el fin de determinar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el producto de referencia y los medicamentos genéricos. De acuerdo con lo establecido en la FEUM 11<sup>a</sup> Edición, todos los medicamentos lograron un porcentaje disuelto de metformina menor al 70 % a los 45 min (Q =70 %).

Tabla 12. Comparación de los valores del % metformina disuelto a los 60 min y Parámetros del método modelo independiente (Aparato 4)

APARATO 4 USP				
CLAVE DEL MEDICAMENTO	% DISUELTO (1 h.)	ABC (mg*min/mL)	DE (%)	TMD
R	57.44±0.50	1529.58±23.08	31.95±0.21	26.61±0.22
A	56.57±1.43	1048.91±47.90*	39.08±0.65*	18.44±0.40*
B	55.47±1.01	1470.97±43.14	30.96±0.38	26.46±0.34
C	18.63±0.67*	180.22±10.38*	15.62±0.49*	9.59±0.23*

Media ± EE (n=12); ABC: área bajo la curva; ED: eficiencia de la disolución; TMD: tiempo medio de disolución; \* Diferencia significativa con respecto al producto de referencia ≤0.05.

De acuerdo con los resultados que se muestran, en el parámetro de área bajo la curva (ABC) muestra que todos los medicamentos genéricos son diferentes, al medicamento de referencia.

El parámetro de eficiencia de disolución (ED) en el Aparato 4 USP los genéricos A y D, es diferente al medicamento de referencia, por otro lado, el medicamento genérico A y D no muestra diferencias estadísticamente significativas al medicamento de referencia, por lo que son equivalentes al de referencia.

Por último, el tiempo medio de disolución del medicamento de referencia se podría considerar equivalente a los medicamentos genéricos B, C y D, debido a que no existen diferencias estadísticamente significativas.

### Comparación de los medicamentos por método modelo dependiente (cinéticas)

Los valores promedio de coeficiente de correlación ( $R^2$  ajustado) y del criterio de información de Akaike (AIC) obtenidos al ajustar los datos de las disoluciones de cada medicamento a los diferentes modelos de cinéticos, se encuentran en la Tabla 13. Para hacer la comparación y la elección de la cinética de disolución a la que mejor se ajustan tanto el medicamento de referencia como los medicamentos genéricos se tomó en cuenta los

siguientes criterios: valores de  $R^2$  ajustado más altos y valores de AIC más pequeños.

Tabla 13. Comparación de coeficiente de correlación ( $R^2$ ) y criterio de información de Akaike (AIC) obtenidos en el Aparato 4 USP.

APARATO 4 USP								
C L A V E	ORDEN CERO	PRIMER ORDEN	HIGUCHI	KORSMEYER- PEPPAS	HIXSON- CROWELL	MAKOID- BANAKAR	WEIBULL 1	WEIBULL 4
$R^2$ AJUSTADO								
R	0.9788	0.9873	0.8523	0.9857	0.9921	0.9997	0.9982	0.9998
A	0.7571	0.9073	0.8534	0.8789	0.8779	0.9946	0.9365	0.9968
B	0.9699	0.9892	0.8647	0.9849	0.9901	0.9990	0.9980	0.9997
C	-0.7047	-0.4669	0.5184	0.6371	-0.5434	0.9047	0.8835	0.9997
AIC								
R	53.56	47.92	77.53	49.69	41.81	0.09	20.01	-10.78
A	83.83	71.77	78.34	76.68	75.01	39.47	69.53	34.47
B	54.87	43.56	74.95	48.02	41.81	16.37	16.10	0.98
C	74.32	72.44	59.14	56.83	73.07	41.28	43.71	-39.49

Mejor ajuste

El modelo cinético que presentó el valor mayor de  $R^2$  ajustada y menor valor de AIC fue Weibull 4.

El modelo de Weibull es un modelo adaptado para los procesos de disolución y liberación. La ecuación de Weibull expresa la fracción acumulada del fármaco en una disolución a cierto tiempo. El parámetro que se deriva de esta cinética y con el cual podemos comparar los perfiles es  $T_d$ , que representa el tiempo del intervalo necesario para disolver o liberar el 63,2 % del fármaco presente en las tabletas. En la Tabla 14 podemos observar los valores de  $t_{50\%}$ ,  $t_{63.2\%}$  ( $T_d$ ) y  $t_{70\%}$  de todos medicamentos que se ajustaron a Weibull.

Tabla 14. Valores  $t_{50\%}$ ,  $t_{63.2\%}$  y  $t_{70\%}$  de la cinética Weibull.

APARATO 4			
CLAVE DEL MEDICAMENTO	$t_{50\%}$	$t_{63.2\%}$	$t_{70\%}$
R	48.25±0.39	73.59±1.03	74.40±0.84
A	39.37±1.50*	91.36±15.19*	93.55±15.12*
B	51.26±1.11*	82.45±3.58*	83.09±3.29*
C	-	-	-

Media ± EE (n=12); \* Diferencia significativa con respecto al producto de referencia  $p \leq 0.05$

En base a los resultados obtenidos, se determinó que los medicamentos genéricos analizados no son intercambiables con el medicamento de referencia (Dabex) ya que en todos los parámetros que se utilizaron para la comparación de los medicamentos genéricos se encuentran diferencias que son estadísticamente significativas. Por ende, determinar si un fármaco es intercambiable es importante ya que con esto podemos hablar de una buena calidad, eficacia y satisfacción para el consumidor.



## **OBJETIVOS Y METAS ALCANZADAS**

Se logró determinar los perfiles de disolución de tabletas de metformina 500 mg de medicamentos genéricos y de referencia (Dabex® 500 mg) utilizando el Aparato 4 USP por lo que se puede afirmar que el objetivo de este trabajo se cumplió. Se realizaron las comparaciones de los datos que se obtuvieron a partir de la prueba de disolución con pruebas estadísticas. Se utilizaron parámetros método modelo independiente (ABC, ED y TMD), así como modelo dependiente (cinéticas).

Este proyecto forma parte de un programa que intenta realizar un seguimiento a la calidad biofarmacéutica de diferentes medicamentos del mercado nacional, con especial énfasis en la evaluación de perfiles de disolución de medicamentos de libre venta al público como lo son las tabletas de metformina.

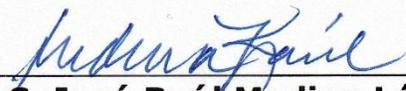
## **CONCLUSIÓN**

Debido a que la metformina es un fármaco utilizado comúnmente en pacientes con diabetes tipo II, actualmente hay diversos medicamentos genéricos en el mercado nacional, estos medicamentos tienen diversas presentaciones o formas farmacéuticas, entre esas presentaciones están las tabletas, siendo estos medicamentos genéricos deben cumplir con ciertos criterios para demostrar que son intercambiables con el medicamento de patente. Al realizar la comparación de los perfiles de disolución, los resultados demostraron que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros utilizados para comparar los medicamentos genéricos con el medicamento de referencia (Dabex®). Debido a que estas pruebas nos permiten observar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos, se concluye que los medicamentos genéricos no son intercambiables con el medicamento de referencia, además de que la formulación con la que se fabrica cada medicamento genérico influye en el perfil de disolución cuando se emplea el Aparato 4 USP, por ende, usar el Aparato 4 USP podría ser una buena opción para determinar medicamentos intercambiables.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Doménech, J. et al., (2003) *Prácticas de biofarmacia y farmacocinética*. Departamento de farmacocinética y tecnología farmacocinética. Universidad de Barcelona.
2. Alfonso R. G., (2003) *Remington Farmacia 20ª edición*. Editorial Médica Panamericana S.A.
3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Metformin, CID=4091, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin> (obtenido el 15 Noviembre, 2019)
4. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, versión original publicada el viernes 7 de mayo de 1999 en el Diario Oficial de la Federación. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Cuyos requisitos deben de sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 10ª edición Volumen II pág. 1921 México 2011.
6. Morantes-Caballero JA, Londoño-Zapata GA, Rubio-Rivera M, PinillaRoa AE. Metformina: más allá del control glucémico. *MÉD.UIS*. 2017;30(1):57-71
7. Mata C. Manuel. (2008). Metformina y diabetes mellitus tipo 2. Atención Primaria. Vol. 40 No. (3):147-53
8. Rivera Espinosa, L et al. Farmacocinética comparada de metformina, en forma sólida y en formulación extemporánea líquida para pediatría, en voluntarios adultos sanos. *Acta pediátrica*. <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912016000400191&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000400191&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 2395-8235 (obtenido el 15 de Noviembre 2019).
9. FDA, 1997, Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Obtenido el 22 de Noviembre de 2019 de <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
10. Medina López, José Raúl, Hurtado y de la Peña, Marcela, Cortés Arroyo, Alma Rosa, & Domínguez Ramírez, Adriana Miriam. (2012). Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 72-80. Recuperado en 04 de septiembre de 2020, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es)
11. Lorenzo, P., (2009). *Farmacología Básica y Clínica*. Panamericana.
12. Pérez, E. (2015). Prueba de disolución “in vitro” de tabletas de acetaminofén, cuantificando en HPLC con detector electroquímico. *Inter Sedes: Revista de las Sedes Regionales*, 16 (33): 26-37.

**Vo. Bo de los asesores respecto a los contenidos académicos**

  
**M. en C. José Raúl Medina López**

  
**Dr. Juan Carlos Ruiz Segura**

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS  
LICENCIATURA EN QUÍMICA FARMACÉUTICA BIOLÓGICA

INFORME DE ACTIVIDADES DEL SERVICIO SOCIAL:

“Utilidad del equipo de celda de flujo continuo para evaluar la liberación de fármacos hipoglucemiantes”

PERTENECE AL PROYECTO GENÉRICO:

Evaluación de productos relacionados con la salud.

ALUMNO: Rafael Alonso Gálvez Lomelín

MATRICULA: 2152029397

DIRECCION: Calle Ignacio Aldama No. 33, Colonia Santamaria Tepepan, Código Postal  
16020, Alcaldía Xochimilco, Ciudad de México.

TELEFONO: 55 79134104

ASESORES: M. en C. José Raúl Medina López.

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura.

LUGAR DE REALIZACIÓN: LABORATORIO FARMACOCINÉTICA  
Y FARMACODINAMIA, EDIFICIO N-102  
UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA  
UNIDAD XOCHIMILCO

FECHA DE INICIO: 20 de Noviembre de 2019

FECHA DE TERMINACIÓN: 20 de Mayo de 2020.

OCTUBRE 2020

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN

La calidad y efectividad de los medicamentos genéricos no depende únicamente de la presencia del principio activo en el producto medicinal, sino también depende de la forma en que este principio activo llegará al tejido diana para ejercer su acción. A través del estudio de la farmacodinamia de un medicamento, se determina la relación que existe entre la formulación y los efectos farmacológicos del medicamento, especialmente cuando estas formulaciones son sólidas de administración oral.

El proceso de liberación de un fármaco contenido en una forma farmacéutica sólida, mayoritariamente de administración oral se compone de varios subprocesos: disgregación de la forma agregada, disolución del fármaco en el medio y por último, en el supuesto de haber sido administrado el medicamento a un organismo vivo, difusión del principio activo en la solución hacia el lugar de absorción (paso a través de la membrana). En esta secuencia, la velocidad de disolución del fármaco, en general, se considera como una de las fases más importantes, puesto que, salvo excepciones, resulta ser el factor limitativo de la liberación y, por ende, de la absorción. (1)

La metformina es un antihiper glucemiante, derivado de la biguanida utilizado en la diabetes mellitus tipo II controlando la cantidad de glucosa (azúcar) en su sangre. Disminuye la cantidad de glucosa que absorbe de sus alimentos y la cantidad de glucosa que forma su hígado. La metformina también incrementa la respuesta de su cuerpo a la insulina, una sustancia natural que controla la cantidad de glucosa en la sangre. La metformina se comercializa como líquido, tabletas y en tabletas de liberación prolongada (acción prolongada) para tomar por la vía oral. (2)(3)

El mecanismo de acción es un aumento de la utilización tisular periférica y una disminución de la producción de glucosa, pero otros mecanismos propuestos son: una reducción de la absorción intestinal de glúcidos; un aumento de la captación tisular y muscular de glucosa y la reducción de la gluconeogénesis hepática e incremento de la glucólisis anaeróbica, potenciando la formación de ácido láctico. Después de su administración oral, su absorción es incompleta. Su vida media plasmática es de 1.3 a 3 horas. Su unión a proteínas plasmáticas es prácticamente nula. No se metaboliza y se excreta por la orina aproximadamente en 90%. (2)

La metformina es un polvo cristalino blanco, sabor amargo, se funde aproximadamente a 223 °C, pKa 12.4, insoluble en éter y cloroformo, soluble en agua y alcohol. (2)(3)

En este trabajo se determinarán los perfiles de disolución de metformina en medicamentos genéricos con el equipo de celda de flujo continuo (Aparato 4 USP) para comparar las cinéticas de disolución que presentan los medicamentos en estudio. Para asegurar resultados adecuados se validará el método de disolución de acuerdo con los lineamientos de la ICH (4).

## **OBJETIVOS**

### **General**

Comparar la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos mediante el análisis de los perfiles de disolución obtenidos con el equipo de celda de flujo continuo Aparato 4 USP.

### **Específicos**

- Validar el método de disolución de metformina en tabletas.
- Determinar los perfiles de disolución de metformina a partir del medicamento de referencia y al menos un medicamento genérico utilizando el equipo de celda de flujo continuo (Aparato 4 USP).
- Comparar las cinéticas de disolución con programas computacionales adecuados.

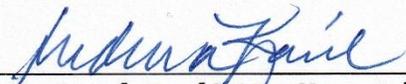
## **CONCLUSIÓN**

Debido a que la metformina es un fármaco utilizado comúnmente en pacientes con diabetes tipo II, actualmente hay diversos medicamentos genéricos en el mercado nacional, estos medicamentos tienen diversas presentaciones o formas farmacéuticas, entre esas presentaciones están las tabletas, siendo estos medicamentos genéricos deben cumplir con ciertos criterios para demostrar que son intercambiables con el medicamento de patente. Al realizar la comparación de los perfiles de disolución, los resultados demostraron que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en todos los parámetros utilizados para comparar los medicamentos genéricos con el medicamento de referencia (Dabex®). Debido a que estas pruebas nos permiten observar la calidad biofarmacéutica de los medicamentos, se concluye que los medicamentos genéricos no son intercambiables con el medicamento de referencia, además de que la formulación con la que se fabrica cada medicamento genérico influye en el perfil de disolución cuando se emplea el Aparato 4 USP, por ende, usar el Aparato 4 USP podría ser una buena opción para determinar medicamentos intercambiables.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Doménech, J. et al., (2003) *Prácticas de biofarmacia y farmacocinética*. Departamento de farmacocinética y tecnología farmacocinética. Universidad de Barcelona.
2. Alfonso R. G., (2003) *Remington Farmacia 20ª edición*. Editorial Médica Panamericana S.A.
3. National Center for Biotechnology Information. PubChem Database. Metformin, CID=4091, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Metformin> (obtenido el 15 Noviembre, 2019)
4. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, versión original publicada el viernes 7 de mayo de 1999 en el Diario Oficial de la Federación. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Cuyos requisitos deben de sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 10ª edición Volumen II pág. 1921 México 2011.
6. Morantes-Caballero JA, Londoño-Zapata GA, Rubio-Rivera M, PinillaRoa AE. Metformina: más allá del control glucémico. *MÉD.UIS*. 2017;30(1):57-71
7. Mata C. Manuel. (2008). Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Atención Primaria*. Vol. 40 No. (3):147-53
8. Rivera Espinosa, L et al. Farmacocinética comparada de metformina, en forma sólida y en formulación extemporánea líquida para pediatría, en voluntarios adultos sanos. *Acta pediátrica*. <[http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0186-23912016000400191&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0186-23912016000400191&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 2395-8235 (obtenido el 15 de Noviembre 2019).
9. FDA, 1997, Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. Obtenido el 22 de Noviembre de 2019 de <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>
10. Medina López, José Raúl, Hurtado y de la Peña, Marcela, Cortés Arroyo, Alma Rosa, & Domínguez Ramírez, Adriana Miriam. (2012). Disolución comparativa de indometacina en cápsulas utilizando los Aparatos 1 y 4 USP. *Revista mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 72-80. Recuperado en 04 de septiembre de 2020, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-01952012000300008&lng=es&tlng=es)
11. Lorenzo, P., (2009). *Farmacología Básica y Clínica*. Panamericana.
12. Pérez, E. (2015). Prueba de disolución "in vitro" de tabletas de acetaminofén, cuantificando en HPLC con detector electroquímico. *Inter Sedes: Revista de las Sedes Regionales*, 16 (33): 26-37.

**Vo. Bo de los asesores respecto a los contenidos académicos**

  
\_\_\_\_\_  
**M. en C. José Raúl Medina López**

  
\_\_\_\_\_  
**Dr. Juan Carlos Ruiz Segura**