



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UAM XOCHIMILCO

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**Informe de actividades del servicio social:
COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE
METFORMINA EN MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

Alumno: Medina Morales Frida Iriana

Matrícula:2153063348

Asesores:

M. en C. José Raúl Medina López

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura

Lugar de realización:

Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102, UAM-X.

Fecha de inicio: 20 de noviembre de 2019

Fecha de término: 20 de mayo de 2020

OCTUBRE 2020

ÍNDICE

1. Introducción	3
2. Marco teórico	4
2.1 Clorhidrato de metformina.....	4
2.1.1 Características fisicoquímicas.....	4
2.1.2 Indicaciones terapéuticas.....	4
2.1.3 Mecanismo de acción.....	4
2.1.4 Propiedades farmacocinéticas.....	6
2.2 Medicamento genérico.....	
2.2.1 Prueba de disolución.....	6
2.2.2 Estudios de bioequivalencia in vitro.....	7
2.2.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)	7
2.2.3.1 Solubilidad.....	7
2.2.3.2 Permeabilidad.....	7
2.2.3.3 Disolución.....	8
2.2.4 Aparatos de disolución.....	8
3. Objetivos	9
4. Desarrollo experimental	10
4.1 Productos.....	10
4.2 Metodología.....	10
4.2.1 Uniformidad de dosis.....	10
4.2.2 Valoración.....	10
4.2.3 Validación del fármaco.....	11
4.2.4 Estabilidad.....	11
4.2.5 Influencia del filtro.....	12
4.2.6 Validación del método analítico.....	12
4.2.7 Perfiles de disolución.....	13
4.2.8 Análisis de datos.....	13
5. Resultados y discusión	14
5.1 Uniformidad de dosis.....	14
5.2 Valoración.....	14
5.3 Validación del fármaco.....	14
5.4 Estabilidad.....	16
5.5 Influencia del filtro.....	16
5.6 Validación del método analítico.....	16
5.7 Disolución.....	19
5.7.1 Factor de diferenciación y de similitud.....	20
5.7.2 Parámetros del método modelo independiente (ABC, ED y TMD)	20
5.7.3 Comparación de los medicamentos por método modelo dependiente (cinéticas)	21
6. Objetivos y metas alcanzados	23
7. Conclusiones	24
8. Referencias bibliográficas	25

1. 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 tipo II controlando la cantidad de glucosa en sangre. (2) Este agente ayuda a reducir los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, y no está asociado con el aumento de peso, y previene las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. (3) Disminuye la cantidad de glucosa que absorbe de los alimentos y la cantidad de glucosa que forma el 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. (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 gluólisis anaeróbica, potenciando la formación de ácido láctico. (2) La metformina se absorbe lenta e incompletamente del tracto gastrointestinal, principalmente del intestino delgado; la absorción se completa en 6 horas. Su vida media plasmática es

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%. (3)

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 Aparato 2 USP (paletas) 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)

1. MARCO TEÓRICO

1.1 Clorhidrato de metformina

El clorhidrato de metformina es un fármaco que pertenece a la clase de antidiabéticos biguanida con actividad antihiper glucémica, un xenobiótico y un contaminante ambiental. Es una base conjugada de una metformina (1+), la estructura química de clorhidrato de metformina se muestra en la Fig. 1. La metformina se asocia con una incidencia muy baja de acidosis láctica. Este agente ayuda a reducir el colesterol LDL y los niveles de triglicéridos, y no está asociado con el aumento de peso, y previene las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. La metformina no se metaboliza y se excreta sin cambios por los riñones. (5)

1.1.1 Características fisicoquímicas

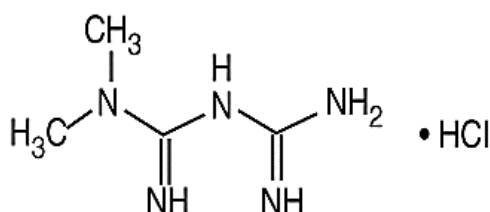


Fig. 1. Estructura química del clorhidrato de metformina

Nombre IUPAC: 3- (diaminometiliden) -1,1-dimetilguanidina

Formula: C₁₄H₁₄O₃

Peso molecular: 129,164 g/mol (165,63 g/mol, clorhidrato)

Descripción: polvo cristalino blanco, sabor amargo se funde a 223-226°C; pka 12.4.

Solubilidad: insoluble en éter y cloroformo, soluble en agua y alcohol (2)(3)(5)

1.1.2 Indicaciones terapéuticas

La metformina es un fármaco administrado para la diabetes mellitus (DM), la cual es una enfermedad metabólica crónica y compleja que se caracteriza por deficiencia absoluta o relativa de insulina, hiperglucemia crónica y otras alteraciones del metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos; ello a su vez puede originar múltiples complicaciones microvasculares en los ojos, el riñón y las extremidades inferiores, así como neuropatías periféricas y, frecuentemente, lesiones macrovasculares y coronarias. (6)

1.1.3 Mecanismo de acción

La metformina cumple con los principios de selección de los antidiabéticos, por lo cual se considera que es un fármaco eficaz para el control metabólico del diabético. El mecanismo de acción de la metformina consiste en la reducción de la glucosa en plasma postprandial y basal. Actúa mediante los siguientes mecanismos (Fig. 2). (7):

1. Disminución de la producción hepática de glucosa ya que inhibe la gluconeogénesis y la glucogenólisis.
2. En consecuencia se eleva la sensibilidad a la insulina en el músculo mejorando la captación de la glucosa periférica y su utilización.
3. Además retrasa la absorción intestinal de la glucosa. (7)

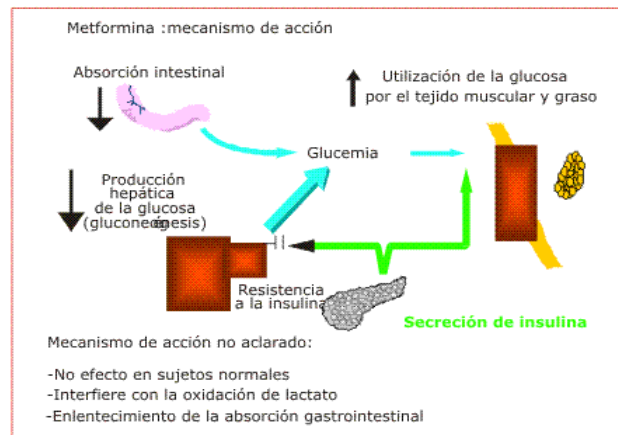


Fig. 2. Mecanismo de acción de la metformina (7)

En el torrente sanguíneo una vez dentro de la célula, aumenta la glucólisis anaerobia el cual es uno de sus principales efectos adversos. (8)

No hay indicios que la metformina se metabolice, su absorción principalmente ocurre en el intestino delgado a través de los receptores de monoaminas de la membrana plasmática las cuales se excretan sin modificación por el riñón mediante filtración y transporte activo de Receptores Orgánicos de Cationes - 2 (OCT-2). El paso al espacio intracelular se da por los Receptores Orgánicos de Cationes (OCT) que están divididos en cinco subtipos; en los que el OCT1 y OCT-3 son los principales implicados en su función antidiabética porque su localización principal es en los hepatocitos. Sin embargo, se conoce que su efecto ocurre por la inhibición en la cadena respiratoria de la mitocondria de manera específica en el complejo I. La metformina llega a los hepatocitos de manera activa mediante el transportador OCT-1, el cual es resultado de una inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, la gran actividad del transportador OCT-1 aumenta el índice de entrega de la metformina en el espacio intracelular por lo tanto aumenta su efecto. La metformina posee una carga positiva por lo cual se acumula en las células y en las mitocondrias debido a los potenciales de membrana. (8)

Al interior de las células hepáticas, la metformina induce una inhibición leve de la acción post-oxidativa modificando el estado de energía medida, mediante aumento de las proporciones citoplásmicas de ADP: ATP y AMP; estos cambios activan AMPK, la relación de ADP- ATP, reduce el índice de producción de glucosa, la activación de la proteína quinasa activada por AMP también llamada AMPK promueve una mayor acción de la insulina y reduce la tasa de gluconeogénesis y de la glucogenólisis. (8)

2.1.4 Propiedades farmacocinéticas

La metformina se absorbe principalmente en el intestino delgado en un tiempo de 0.9 h a 2.6 h y se mantiene hasta por 7 horas. Tiene una biodisponibilidad oral promedio de $52 \pm 5\%$ (40-55%). Su distribución es muy rápida en el tejido periférico y en fluidos, no así en eritrocitos que es lenta. La mayor concentración de metformina se presenta en el tracto gastrointestinal y la menor concentración en el riñón, hígado y glándulas salivales. El Volumen de distribución aparente (V_d/F) es de 1.12 ± 0.08 L/Kg (0.9-3.94 L/Kg). La metformina no se une a las proteínas plasmáticas y en estudios realizados en animales y humanos se ha determinado que no se metaboliza. Además, presenta una excreción urinaria de $99.9 \pm 0.5\%$ (79.100%), la depuración renal es de 7.62 ± 0.30 mL.min⁻¹.kg⁻¹ (6.3-10.1 mL.min⁻¹.kg⁻¹). El tiempo de vida media de eliminación plasmática es de 1.74 ± 0.20 h (1,5-4.5 h) en pacientes con función renal normal y el tiempo de vida media en sangre es alrededor de 17.6 h (9)

En dosis clínicas usuales el estado estable de la concentración plasmática se alcanza de 24 a 48 horas y es generalmente <1 µg/mL Las concentraciones máximas de metformina plasmáticas no han excedido la concentración de 5 µg/mL. Los parámetros farmacocinéticos de la metformina son los sig.: Tmax postdosis 500 mg= 1.9 ± 0.4 h (1,5-3.5 horas); Cmax = $1,6 \pm 0.2$ µg/mL (1.0-3.1 µg/mL). (9)

1.2 Medicamento genérico

De acuerdo a la NOM-177-SSA1-1998 un medicamento genérico se define como la 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 con especificaciones farmacopeicas iguales o comparables, que después de cumplir con las pruebas reglamentarias requeridas, ha comprobado que sus perfiles de disolución o su biodisponibilidad u otros parámetros, según sea el caso, son equivalentes a las del medicamento innovador o producto de referencia, y que se encuentra registrado en el Catálogo de Medicamentos Genéricos Intercambiables, y se identifica con su denominación genérica. (4)

1.2.1 Prueba de disolución

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución in vitro puede ser relevante a la predicción del rendimiento in vivo. En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución in vitro para las formas de dosificación oral sólidas, para (1) evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; (2) guiar el desarrollo de nuevas formulaciones; y (3) asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación. (10)

2.2.2 Estudios de bioequivalencia in vitro

Los estudios in vitro también se conocen como perfiles de disolución comparativos que corresponden a curvas de disolución del principio activo del medicamento genérico y el innovador en función del tiempo realizados bajo condiciones de temperatura controlada (37 °C), pH controlado (1,2, 4,5 y 6,8), así como otros requerimientos, resultando dicho estudio una excepción al estudio in vivo para fármacos según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica. (11)

2.2.3 Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB)

El Sistema de Clasificación Biofarmacéutica se fundamenta en el análisis del proceso de absorción y clasifica a los principios activos en cuatro clases (Tabla 1) de acuerdo con su solubilidad acuosa y permeabilidad a través de la membrana gastrointestinal, basándose en que junto con la disolución del fármaco en el medio gastrointestinal son los tres factores más importantes que modulan la velocidad y cantidad absorbida del principio activo. (11)

Tabla 1. Sistema de Clasificación Biofarmacéutica

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Las agencias regulatorias que han adoptado este sistema de clasificación en sus directrices proponen requisitos para clasificar la solubilidad, permeabilidad y velocidad de disolución del fármaco. (11)

2.2.3.1 Solubilidad

Se considera de alta solubilidad cuando el principio activo en su dosis más alta es soluble en 250 mL o menos de medio acuoso en el rango de pH 1 – 6.8 a temperatura $37 \pm 1^\circ\text{C}$, de acuerdo con la FDA y OMS. (11)

2.2.3.2 Permeabilidad

Se considera de alta permeabilidad, si la cantidad absorbida es 85% o más de la dosis administrada, según la FDA y OMS. Se basa en estudios de balance de masa o en comparación con la administración intravenosa del producto de referencia (biodisponibilidad absoluta). Esta prueba se realiza en humanos o sistemas no humanos como cultivos celulares (caco-2), membranas artificiales o mediante predicción in silico. (11)

2.2.3.3 Disolución

Un medicamento es considerado de muy rápida disolución cuando el 85% o más de la cantidad declarada se disuelven en 15 minutos, y de rápida disolución cuando el 85% o más de la cantidad declarada se disuelve en 30 minutos, usando el aparato 1 o 2 USP en un volumen de 500 mL o menos (FDA), 900 mL o menos (OMS) de los siguientes amortiguadores: solución ácido clorhídrico 0.1N pH 1.2, amortiguador de acetato pH 4.5 y amortiguador de fosfato pH 6.8. Cada clase toma en cuenta el paso limitante que define la velocidad y cantidad de absorción del principio activo en la membrana intestinal. (11)

2.2.4 Aparatos de disolución

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son (1) el método de canastilla (Aparato 1) y (2) el método de paleta (Aparato 2). Los métodos de canastilla y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales. Por este motivo, debería utilizarse los métodos de disolución in vitro descritos en la Farmacopea Estadounidense (USP), Aparato 1 y Aparato 2, salvo que se pruebe que no son satisfactorios. De hacer falta, se puede considerar los procedimientos de disolución in vitro, como el cilindro de doble acción (Aparato 3) y un sistema de celdas de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP. Se deberá considerar estas metodologías u otras alternativas/modificaciones en base a su superioridad probada para un producto en particular. Por lo general se puede utilizar las metodologías y los aparatos de disolución descritos en la USP con muestreos manuales o procedimientos automatizados. (10)

2. OBJETIVOS

General

Comparar la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos mediante el análisis de los perfiles de disolución obtenidos con el Aparato 2 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 Aparato 2 USP.
- Comparar las cinéticas de disolución con programas computacionales adecuados.

3. DESARROLLO EXPERIMENTAL

4.1 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 2 se muestran los cuatro productos utilizados, el producto de referencia se denominó R, y los productos genéricos como A, B y C.

Tabla 2. Productos comerciales utilizados

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

4.2. Metodología

4.2.1 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 a pH 6.8, se colocó en agitación durante 10 min. y se sonicó durante el mismo tiempo en el sonicador, posteriormente este proceso se repitió 2 veces más, pero adicionando únicamente 20 mL de buffer hasta tener 80 mL de la solución, después se aforó con solución amortiguadora, se filtraron 5 mL, de los cuales se tomó 25 μ 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 en un espectrofotómetro y se calculó la cantidad de metformina presente en las tabletas. Este proceso se realizó diez veces por cada medicamento.

4.2.2 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 y se obtuvo el peso promedio (10 tabletas por cada producto), en un matraz volumétrico de 100 mL se colocó el equivalente a 250 mg de metformina con 60 mL de solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8 se colocó en agitación durante 10 min. y se sonicó durante el mismo tiempo en el sonicador, después se aforó con solución amortiguadora, se filtraron 5 mL, de los cuales se tomó 25 μ 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 en un espectrofotómetro y se calculó la cantidad de metformina presente en las tabletas.

4.2.3 Validación del fármaco

Curva de calibración:

Procedimiento: Se pesaron 10 mg de Metformina (estándar), se colocaron en un matraz volumétrico de 10 mL y se aforó con solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8, posteriormente con ayuda de una micropipeta se tomaron alícuotas del matraz antes mencionado (stock), para obtener las concentraciones que se muestran en la Tabla 3; y se aforaron con solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8

Tabla 3. 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 de fosfato a pH 6.8.

Procedimiento: Se ajustó el espectrofotómetro a las condiciones establecidas anteriormente, 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 y se determinaron las absorbancias para calcular la regresión lineal. 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% para considerar el método como preciso.

4.2.4 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

Abs i: Absorbancia inicial

Abs 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 fosfato a pH 6.8 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 y almacenadas. En el almacenamiento se dejó una solución de 2 y 13 µg/mL a temperatura ambiente y las otras dos en refrigeración (4°C).

4.2.5 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 adhiere 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 de fosfato a pH 6.8. 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.

4.2.6 Validación del del método analítico

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 calculó y peso del molido de las tabletas 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 de fosfato a pH 6.8 a $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, a 100 rpm durante 60 min; 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 realizó el análisis de regresión lineal. El coeficiente de correlación debe ser ≥ 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 porcentaje cuantificado; Este parámetro debe ser menor o igual al 3% para considerar el método analítico como preciso.

4.2.7 Perfiles de disolución

Para realizar esta prueba se prepararon 8 L de solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8 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 2 (canastillas)

La prueba de disolución de acuerdo con la FEUM 11a Edición, establece que se debe disolver $\geq 70\%$ (Q) de metformina a los 45 min.

Procedimiento: Se llenaron los 7 vasos del disolutor con 900 mL solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8 como medio de disolución, previamente desgasificado, de los cuales uno se utilizó como blanco y a los seis restantes se utilizaron con producto, se utilizó a una temperatura de $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$. La velocidad de las canastillas fue de 100 rpm. Los tiempos de muestreo fueron cada 5 min durante 60 min. El equipo obtuvo directamente la absorbancia, la cantidad disuelta (mg) y % disuelto a cada tiempo y los perfiles de disolución.

4.2.8 Análisis de datos

Con los promedios de los porcentajes disueltos de cada tiempo se realizó la construcción de los perfiles de disolución para cada medicamento. Para proceder con la comparación de estos perfiles con el factor de diferenciación (f1) y el factor de similitud (f2) 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 método 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 en el programa DDSolver y SigmaPlot 12.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 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, como límite de aceptación es de un porcentaje no menor del 90% y no más del 110% de la cantidad indicada en el marbete. En la tabla 4, se mencionan los porcentajes obtenidos, por lo cual se determina que todos cumplen con las especificaciones de esta prueba.

Tabla 4. 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.

5.2 Valoración

De la misma manera que uniformidad de dosis se realizó valoración, se obtuvo que todos (A, B, C y R) cumplen con los límites establecidos en la FEUM, tomando en cuenta el mismo límite de aceptación que uniformidad de dosis. Los resultados se muestran en la Tabla 4

5.3 Validación del fármaco

Linealidad: Los resultados de la validación con el fármaco demostraron la linealidad con un coeficiente de determinación de 0.999, para cada una de las 3 curvas de calibración de metformina.

En la Figura 3 se muestra la representación gráfica de la curva de calibración promedio, además en la Tabla 5 se presentan los valores obtenidos del análisis de varianza de la curva de calibración promedio.

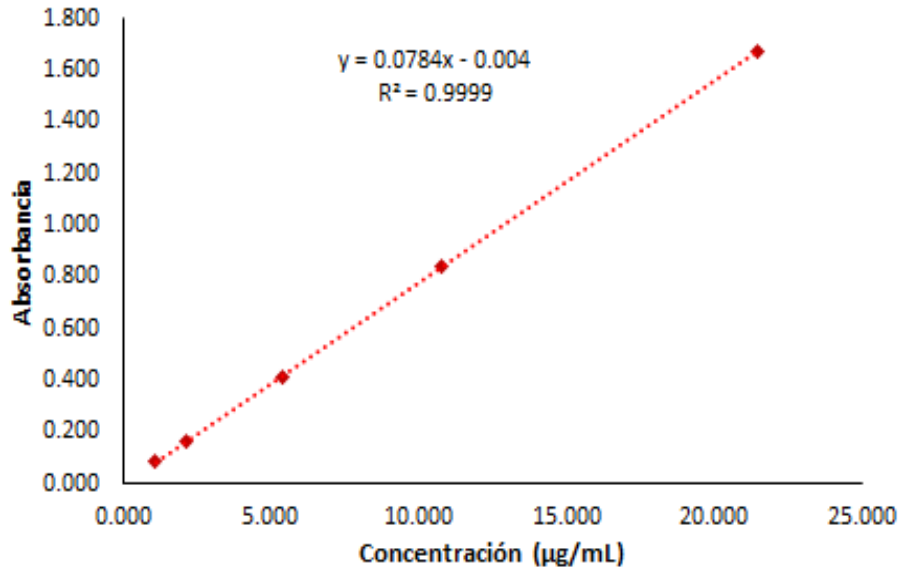


Figura 3. Gráfica de linealidad del sistema.

Tabla 5. 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 ⁻⁷
Residuo	3	0.000104445	3.481X10 ⁻⁵		
Total	4	1.706203022			

Se realizó el ANDEVA para indicar que el modelo de regresión lineal fue significativo ($p < 0.05$) (Tabla 5).

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 si es preciso debido a que el valor es menor a 3%.

5.4 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 6 se podrían considerar todas las muestras estables a los diferentes tiempos y temperaturas, aunque se observa una variación mayor de las absorbancias a las 48 h en ambas concentraciones y temperaturas.

Tabla 6. Porcentajes de Desviación Absoluta (DA) para la evaluación de estabilidad a 24 y 48 horas

CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/mL}$)	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

5.5 Influencia del filtro

Se realizó la prueba de influencia del filtro para determinar qué 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 7, el filtro en el que se adhiere menor fármaco es el papel filtro.

Tabla 7. 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

5.6 Validación del del método analítico

Linealidad: En la Tabla 8 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).

Tabla 8. Valores utilizados para la evaluación de la linealidad de la validación con el medicamento

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

Tabla 9. 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 ⁻¹¹
Residuo	7	118.5662	16.9380		
Total	8	62234.2630			

Se afirma que 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 las pendientes 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 9.

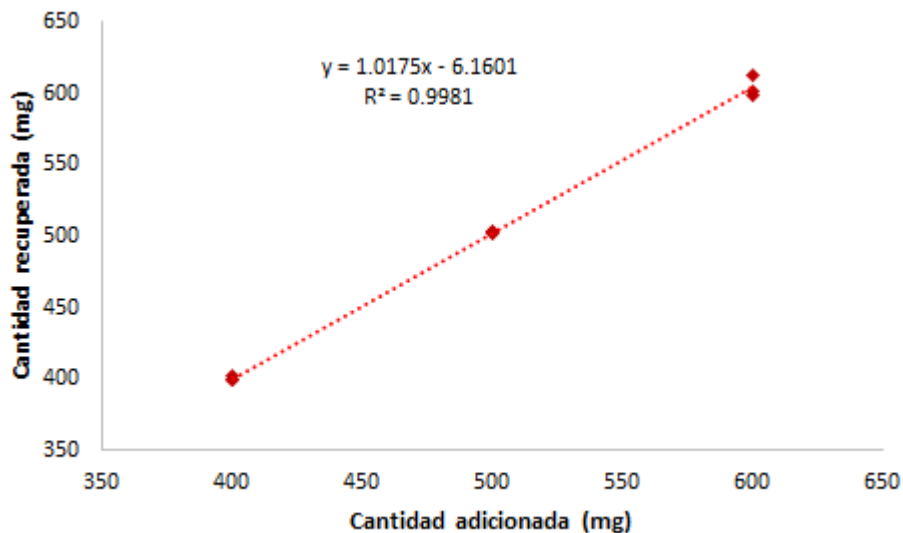


Figura 4. Gráfica de la linealidad de la valoración del medicamento

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 10.

Tabla 10. Exactitud y Precisión de la validación con el medicamento.

DOSIS (%)	MEDICAMENTO R				ENTRE-DÍAS (n=9)		
	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 anterior, por lo tanto, se considera que el método es exacto y preciso.

5.7 Disolución

En la Tabla 11 se presentan los porcentajes promedio disueltos de metformina y el coeficiente de variación (%) del medicamento de referencia, así como de los tres medicamentos genéricos que se evaluaron en el Aparato 2; con los cuales se realizaron los perfiles de disolución de metformina en solución amortiguadora de fosfato a pH 6.8. En la Figura 5 se representa el perfil de disolución.

Tabla 11. Porcentajes promedio disueltos de Metformina en aparato 2 USP

APARATO 2 USP

PRODUCTO	TIEMPO (min)						
		5	10	15	20	30	60
R	MEDIA	24.0±0.54	39.39±0.61	50.52±0.73	60.05±0.82	72.46±0.72	74.74±0.41
	CV (%)	7.84	5.38	5.033	4.73	3.43	1.92
A	MEDIA	18.8±0.48	40.34±0.83	56.81±0.86	67.46±0.76	72.99±0.55	72.5±0.48
	CV (%)	8.90	7.11	5.23	3.89	2.62	2.30
B	MEDIA	19.25±0.29	35.17±0.65	47.81±1.13	56.76±1.27	67.03±1.19	73.78±0.42
	CV (%)	5.02	6.41	8.16	7.75	6.16	1.95
C	MEDIA	34.84±1.40	67.82±0.97	75.13±0.57	74.76±0.47	75.10±0.57	74.71±0.54
	CV (%)	13.92	4.94	2.61	2.17	2.64	2.51

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

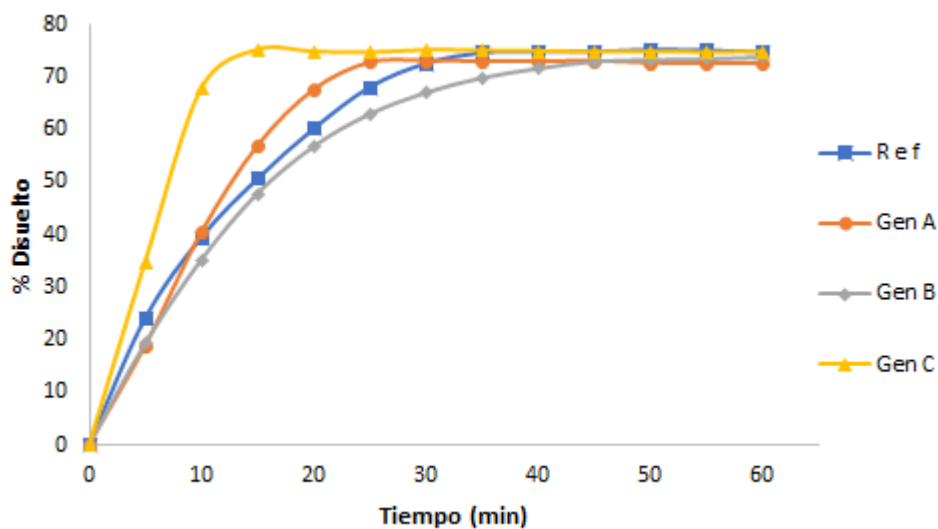


Figura 5. Comparación de perfiles de disolución de metformina en solución de fosfato a pH 6.8, realizados en el equipo 2 USP con medicamentos comerciales.

5.7.1 Factor de diferenciación y de similitud.

De acuerdo con los datos obtenidos de los perfiles de disolución se realizó la comparación de estos, empujando el factor de diferenciación (f1) y el factor de similitud (f2) debido a que los valores del coeficiente de variación (CV) en el primer tiempo son menores al 20% y en los siguientes tiempos son menores al 10%. A continuación, se muestran los resultados obtenidos, donde los genéricos se comparan con el medicamento R; se observa que en el aparato 2 los genérico A, B y C no presenta diferencias entre las formulaciones (f1) y los genéricos A y B presentan una similitud en la formulación con el medicamento R (f2).

Tabla 12. Factor de diferenciación y factor de similitud obtenidos en el aparato 2 USP
APARATO 2

FACTORES	GENÉRICO A	GENÉRICO B	GENÉRICO C	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
f1	4.95	5.16	11.68	0-15 (donde 0 es ideal)
f2	70.34	71.40	45.53	50-100 (donde 100 es ideal)

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

En la Tabla 13 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 hizo 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 11a Edición, todos los medicamentos lograron un porcentaje disuelto de metformina mayor al 70 % a los 45 min (Q =70 %) en el Aparato 2.

Tabla 13. Comparación de los valores del % metformina disuelto a los 60 min y Parámetros del método modelo independiente.

APARATO 2 USP

CLAVE DEL MEDICAMENT	% DISUELTO (1 h.)	ABC (mg*min/mL)	ED(%)	TMD (h)
O				
R	74.74±0.41	854.65±16.07	60.49±.46	11.43±0.22
A	72.5±0.48*	704.75±18.73*	60.75±0.46	9.72±0.24*
B	73.78±0.42	991.81±36.46	57.25±0.67*	13.44±0.48*
C	74.71±0.54	414.53±11.43*	67.79±0.51*	5.55±0.14*

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, en el parámetro de área bajo la curva (ABC) muestra que

los medicamentos genéricos A y C son diferentes estadísticamente, al medicamento de referencia.

En el parámetro de eficiencia de disolución (ED), los genéricos B y C son diferentes al medicamento de referencia, por otro lado, el medicamento genérico A no muestra diferencias estadísticamente significativas al medicamento de referencia. Se considera que la disolución del genérico A no muestra diferencias estadísticamente significativas, por lo que es equivalente al de referencia.


Por último, ningún medicamento genérico tiene el mismo tiempo medio de disolución (TMD) al producto de referencia en el Aparato 2 USP, se observa que todos los medicamentos genéricos presentan diferencias significativas al medicamento de referencia.

5.7.3 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 cinéticos, se encuentran en la Tabla 14. 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 14. Comparación de coeficiente de correlación (R^2) y criterio de información de Akaike (AIC) obtenidos en el Aparato 2 USP.

APARATO 2 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	-0.4643	0.7383	0.7692	0.8588	0.5163	0.9944	0.9485	0.9971
A	-0.7992	0.5631	0.5764	0.7196	0.2898	0.9626	0.9114	0.9982
B	-0.043	0.8152	0.8528	0.8874	0.6513	0.9949	0.9714	0.9989
C	-6.4479	-1.1979	-1.3047	0.4732	-2.1994	0.77	0.9777	0.9976
	AIC							
R	103.22	82.36	81.04	76.01	89.83	37.11	64.59	29.49
A	106.03	88.90	88.59	84.68	94.79	60.98	71.59	24.50
B	99.92	78.68	75.28	73.40	86.58	34.43	56.57	19.22
C	113.01	98.26	98.88	82.52	102.82	73.25	43.36	15.72

 Mejor ajuste

El modelo cinético que presentó el valor mayor de R^2 ajustada y menor valor de AIC fue Weibull 4, lo que da lugar a hacer comparaciones con los parámetros derivados de esta

cinética.

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 la cinética de Weibull.

Tabla 15. Valores de $T_{50\%}$, $T_{63.2\%}$ y $T_{70\%}$ de la cinética Weibull.

APARATO 2

CLAVE DEL MEDICAMENTO	$T_{50\%}$	$T_{63.2\%}$	$T_{70\%}$
R	13.99±0.38	33.62±1.03	34.51±0.69
A	12.62±0.34	32.98±1.24	34.12±1.03
B	16.56±0.64*	38.69±1.50*	39.73±1.26*
C	5.73±0.25*	19.51±1.08**	20.31±0.95*

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

De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 15, se considera que el único medicamento intercambiable con el medicamento de referencia (Dabex) es el genérico A del Laboratorio Aurax, al no presentar diferencias significativas en los valores de $T_{50\%}$, $T_{63.2\%}(T_d)$ y $T_{70\%}$.

Es muy importante tener en consideración que los perfiles de disolución consisten en la determinación experimental de la cantidad de fármaco disuelto a diferentes tiempos, en condiciones experimentales controladas, a partir de la forma farmacéutica; por lo tanto, se realiza un seguimiento de la calidad de los medicamentos genéricos.

La metformina se encuentra en la Clase III (Sistema de clasificación biofarmacéutica), en esta clase se encuentran los fármacos de alta solubilidad y baja permeabilidad, siendo la permeabilidad el paso determinante de la velocidad de absorción. Estos fármacos presentan alta variación en la cantidad y velocidad de absorción del fármaco, pero si la disolución es rápida, la variación es atribuible a la alteración fisiológica y permeabilidad, por lo tanto, no dependería de la liberación del fármaco de la formulación. (11)

6. OBJETIVOS Y METAS ALCANZADOS

Se obtuvieron los perfiles de disolución de tabletas de metformina 500 mg de tres medicamentos genéricos y un medicamento de referencia (Dabex) utilizando el Aparato 2 USP cumpliendo el objetivo general del presente trabajo. Además, se realizaron las comparaciones de los datos obtenidos de las pruebas de disolución de cada uno de los productos mediante pruebas estadísticas. Se utilizaron parámetros modelo independiente (ABC, ED y TDM), así como parámetros modelo dependiente (cinéticas) para realizar una comparación entre los productos y observar si existen diferencias estadísticamente significativas entre el producto de referencia y cada uno de los medicamentos genéricos

Finalmente, se realizó la validación del método de disolución de metformina en tabletas, al igual que se determinaron los perfiles de disolución de metformina a partir del medicamento de referencia y al menos un medicamento genérico utilizando el Aparato 2 USP para realizar la comparación de las cinéticas de disolución con programas computacionales adecuados.

7. CONCLUSIONES

La metformina es un medicamento utilizado ampliamente en el tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2 en especial en pacientes con sobrepeso, por lo cual existe una amplia gama de medicamentos genéricos en el mercado nacional. En el presente trabajo se evaluaron 3 medicamentos genéricos (A, B y C) y el medicamento de referencia (R), de los cuales todos cumplen con los requerimientos farmacopeicos de la prueba de uniformidad de dosis y valoración.

En la validación del sistema este cumplió con los parámetros de linealidad y precisión, así mismo el análisis de varianza demostró que la regresión lineal del sistema fue significativa, lo que significa que hay evidencias estadísticas de no tener diferencias. Por otro lado, en la validación del método se cumplió con los parámetros de linealidad, precisión y exactitud, el análisis de varianza demostró que la regresión lineal del método fue significativa también.

De igual manera el fármaco cumplió con la prueba de estabilidad, aunque presenta una mayor variación en las absorbancias a las 48 h de las distintas concentraciones.

Por último, al realizar la comparación de los perfiles de disolución, los resultados variaron, debido a que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de modelo independiente (ABC, ED y TDM), así como en los parámetros modelo dependiente (cinéticas), los cuales se emplearon para comparar los medicamentos genéricos con el medicamento de referencia. Se considera que el medicamento genérico A es intercambiable con el medicamento de referencia. De esta manera se observa la calidad biofarmacéutica de los genéricos utilizados.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domenech, 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> (accessed on Nov. 15, 2019)
4. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013. 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., Versión original publicada el viernes 7 de mayo de 1999 en el Diario Oficial de la Federación.
5. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos FEUM 10ª edición Vol. II pág. 1921 México 2011.
6. Martín Muñoz C. M. et al., (2005). *Metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad*. Anales de Medicina Interna, Vol. 22, págs.579-585.
7. Salazar Álvarez, Y., (2011). *Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II*. Revista Cubana de Farmacia, Vol. 45, págs. 157-166.
8. De Vicente Aguilera I. et. al., (2019). *Metformina: Uso clínico y actualización*. Revista Médica Hondur., Vol. 87, págs. 28.32.
9. Barranco Garduño L. (2009). *Farmacocinética poblacional de metformina en mexicanos*. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional.
10. U.S. Food & Drug Administration. (1997). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER).
11. Ruíz De Paz K. (2017). *Estudio de Bioequivalencia "in vitro" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú*. Facultad de ciencias y filosofía "Alberto Cazorla Talleri". Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Vo. Bo de los asesores respecto a los contenidos académicos



M. en C. José Raúl Medina López



Dr. Juan Carlos Ruiz Segura



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

UAM XOCHIMILCO

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE SISTEMAS BIOLÓGICOS**

**Informe de actividades del servicio social:
COMPARACIÓN DE LA CINÉTICA DE DISOLUCIÓN DE
METFORMINA EN MEDICAMENTOS GENÉRICOS**

Alumno: Medina Morales Frida Iriana

Matrícula:2153063348

Dirección: Calle Río Papagayo Mz 5 Lote 9 Casa A. Col. La Puerta. C.P.

40880. Zihuatanejo de Azueta, Gro. México.

Teléfono: 5576587926

Asesores:

M. en C. José Raúl Medina López

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura

Lugar de realización:

Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102, UAM-X.

Fecha de inicio: 20 de noviembre de 2019

Fecha de término: 20 de mayo de 2020

RESUMEN

1. 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 tipo II controlando la cantidad de glucosa en sangre. (2) Este agente ayuda a reducir los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, y no está asociado con el aumento de peso, y previene las complicaciones cardiovasculares de la diabetes. (3) Disminuye la cantidad de glucosa que absorbe de los alimentos y la cantidad de glucosa que forma el 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. (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. (2) La metformina se absorbe lenta e incompletamente del tracto gastrointestinal, principalmente del intestino delgado; la absorción se completa en 6 horas. 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%. (3)

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 Aparato 2 USP (paletas) 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).

2. OBJETIVOS

General

Comparar la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos mediante el análisis de los perfiles de disolución obtenidos con el Aparato 2 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 Aparato 2 USP.
- Comparar las cinéticas de disolución con programas computacionales adecuados.

3. CONCLUSIONES

La metformina es un medicamento utilizado ampliamente en el tratamiento de Diabetes mellitus tipo 2 en especial en pacientes con sobrepeso, por lo cual existe una amplia gama de medicamentos genéricos en el mercado nacional. En el presente trabajo se evaluaron 3 medicamentos genéricos (A, B y C) y el medicamento de referencia (R), de los cuales todos cumplen con los requerimientos farmacopeicos de la prueba de uniformidad de dosis y valoración.

En la validación del sistema este cumplió con los parámetros de linealidad y precisión, así mismo el análisis de varianza demostró que la regresión lineal del sistema fue significativa, lo que significa que hay evidencias estadísticas de no tener diferencias. Por otro lado, en la validación del método se cumplió con los parámetros de linealidad, precisión y exactitud, el análisis de varianza demostró que la regresión lineal del método fue significativa también.

De igual manera el fármaco cumplió con la prueba de estabilidad, aunque presenta una mayor variación en las absorbancias a las 48 h de las distintas concentraciones.

Por último, al realizar la comparación de los perfiles de disolución, los resultados variaron, debido a que se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de modelo independiente (ABC, ED y TDM), así como en los parámetros modelo dependiente (cinéticas), los cuales se emplearon para comparar los medicamentos genéricos con el medicamento de referencia. Se considera que el medicamento genérico A es intercambiable con el medicamento de referencia. De esta manera se observa la calidad biofarmacéutica de los genéricos utilizados.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Domenech, 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> (accessed on Nov. 15, 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. Martín Muñoz C. M. et al., (2005). Metformina en el tratamiento de la diabetes tipo 2 con sobrepeso u obesidad. *Anales de Medicina Interna*, Vol. 22, págs..579-585.
7. Salazar Álvarez, Y., (2011). Uso de la metformina en la diabetes mellitus tipo II. *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 45, págs. 157-166.
8. De Vicente Aguilera I. et. al., (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista Médica Hondur.*, Vol. 87, págs. 28.32.
9. Barranco Garduño L. (2009). *Farmacocinética poblacional de metformina en mexicanos*. Escuela Superior de Medicina. Instituto Politécnico Nacional.
10. U.S. Food & Drug Administration. (1997). *Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata*. Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER).
11. Ruíz De Paz K. (2017). Estudio de Bioequivalencia "in vitro" de tres productos genéricos (tabletas) de liberación inmediata que contienen Metformina Clorhidrato 850 mg con el medicamento innovador comercializados en Perú. Facultad de ciencias y filosofía "Alberto Cazorla Talleri". Universidad Peruana Cayetano Heredia.

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

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 : Frida Iriana Medina Morales	
Matrícula : 2153063348	Licenciatura : Química Farmacéutica Biológica
Domicilio : Hacienda de Torrecillas 12-4, Fraccionamiento Villa Quietud, Alcaldía Coyoacán, C. P. 04960	
Teléfono : SN	Celular : 5576587926
Correo Electrónico : fridairiana@gmail.com	CURP : MEMF970727MGRDRR05

Datos del Proyecto

Nombre del Proyecto : Comparación de la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos	
Lugar donde se realizó el Servicio Social : Laboratorio de Farmacocinética y Farmacodinamia N-102, UAM-X.	
Dependencia : Universidad Autónoma Metropolitana	
Entidad Federativa : Distrito Federal	
Municipio : Coyoacán	Localidad : Coyoacán
Fecha de Inicio	Fecha de Término
Día 20 Mes 11 Año 2019	Día 20 Mes 5 Año 2020

PARA SER LLENADO POR LOS ASESORES

Sector: 1.- Educativo	Tipo: 2.- Interno
Orientación: 10.- Otros	

FIRMAS

M. en C. José Raúl Medina López No. Ec. 23981

Asesor Interno
Nombre, firma y No. Económico

Frida Iriana Medina Morales

Alumno
Nombre, firma

Dr. Juan Carlos Ruiz Segura No. Ec. 40112

Asesor Externo
Nombre, firma y No. Económico

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 la alumna **Frida Iriana Medina Morales** con matrícula: **2153063348**, cumplió su Servicio Social del **20 de noviembre de 2019** al **20 de mayo de 2020**, trabajando en el proyecto: **"Comparación de la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos"**, cubriendo un total de **480** horas.

ATENTAMENTE



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.