



UNIVERSIDAD DE CUENCA

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

**“Equivalencia farmacéutica *in vitro* de metformina clorhidrato frente a
Glucofage®”**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del Título de
Bioquímico Farmacéutico

Autores:

Ruth Paola Encalada Neira

CI: 030290530-2

Sofía Valeria Sánchez Mejía

CI: 010482868-6

Director:

Dr. Fausto Leonardo Zaruma Torres, PhD.

CI: 1102127980

Asesores:

Bqf. Maritza Raphaela Ochoa Castro. Mgt / Bqf. Diego Renato Vinueza Tapia. Mgt

CI: 0301843090

CI: 0603187154

Cuenca- Ecuador

2018



RESUMEN

La equivalencia farmacéutica *in vitro* es un estudio que permite conocer si un medicamento genérico es o no semejante con su innovador en base a diferentes pruebas que garanticen la calidad de los fármacos.

Este estudio se centró en demostrar la equivalencia farmacéutica *in vitro* de medicamentos genéricos de metformina clorhidrato de 850mg frente a Glucofage® (innovador) empleando una metodología de tipo analítico experimental y comparativa, realizando los ensayos pertinentes de control de calidad y comparando los perfiles de disolución a través de los factores de diferencia y similitud f_1 y f_2 respectivamente y mediante los modelos matemáticos dependientes: orden cero, primer orden, Hixson y Crowell, Korsmeyer y Peppas e Higuchi.

Con los resultados obtenidos se demostró que las tabletas genéricas de 4 casas comerciales (B, C, D, E) son equivalentes farmacéuticos al innovador en base a f_2 , pero se encontró que las tabletas F no son similares al innovador ya que su f_2 fue < 50 en la comparación de perfiles de disolución, además éstas incumplieron con las características organolépticas y los parámetros de dureza; mientras que las tabletas B no cumplieron con el criterio de uniformidad de contenido; las demás tabletas cumplieron satisfactoriamente con los parámetros del control de calidad. Finalmente con respecto a la cinética de liberación se determinó que todas las tabletas se ajustan al modelo Korsmeyer y Peppas.

PALABRAS CLAVE: METFORMINA, EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO*, PERFILES DE DISOLUCIÓN, MEDICAMENTO GENÉRICO, MEDICAMENTO INNOVADOR.



ABSTRACT

The pharmaceutical equivalence *in vitro* is a study that allows to know if a generic drug is or not similar to its innovator based on different tests that guarantee the quality of the drugs.

This study was focused on demonstrate the *in vitro* pharmaceutical equivalence of generic medicines of metformin hydrochloride of 850mg against Glucofage® (innovator). The methodology used was experimental, comparative and analytical design, performing the relevant quality control tests and comparing the dissolution profiles through the difference and similarity factors f_1 and f_2 respectively and through the dependent mathematical models: zero order, first order, Hixson and Crowell, Korsmeyer and Peppas and Higuchi.

With the results obtained, it was demonstrated that the generic tablets of 4 commercial houses (B, C, D, E) are pharmaceutical equivalents to the innovator based on f_2 . But it was found that the F tablets are not similar to the innovator as their f_2 was <50 in the comparison of dissolution profiles, in addition they did not comply with the organoleptic characteristics and the hardness parameters; while the B tablets did not meet the content uniformity criterion. The other tablets met the parameters of quality control satisfactorily. Finally, regarding the release kinetics, it was determined that all the tablets conform to the Korsmeyer and Peppas model.

KEY WORDS: METFORMIN, PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE IN VITRO, DISSOLUTION PROFILES, GENERIC DRUG, INNOVATOR DRUG.



ÍNDICE GENERAL

RESUMEN	2
ABSTRACT	3
ÍNDICE GENERAL.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	9
ÍNDICE DE FIGURAS	10
SEUDÓNIMOS.....	11
ABREVIATURAS.....	12
AGRADECIMIENTO	13
DEDICATORIA	19
INTRODUCCIÓN	21
OBJETIVOS.....	22
Objetivo General	22
Objetivos Específicos.....	22
CAPITULO I	23
1. MARCO TEÓRICO	23
1.1. EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA.....	23
1.1.1. Equivalente farmacéutico	23
1.1.2. Alternativa farmacéutica	23
1.1.3. <i>Equivalente terapéutico</i>	23
1.1.4. Medicamento innovador.....	23
1.1.5. <i>Medicamento genérico o alternativo</i>	24
1.1.6. Medicamento multifuente.....	24
1.2. CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS	24

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



1.2.1. Calidad.....	24
1.2.2. Control de calidad de medicamentos.....	24
1.2.3. Importancia del control de calidad	25
1.2.4. Características organolépticas	26
1.2.5. Características geométricas	26
1.2.6. Características mecánicas	26
1.2.6.1. <i>Dureza.....</i>	26
1.2.6.2. <i>Friabilidad.....</i>	26
1.2.7. Características posológicas.....	26
1.2.7.1. <i>Uniformidad de contenido.....</i>	26
1.2.8. Indicadores biofarmacéuticos.....	26
1.2.8.1 <i>Tiempo de disgregación</i>	26
1.2.8.2. <i>Prueba de disolución</i>	27
1.3. PERFIL DE DISOLUCIÓN.....	27
1.4. COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN.....	28
1.4.1. Modelo dependiente	28
1.4.1.1. <i>Cinética de orden cero</i>	28
1.4.1.2. <i>Cinética de primer orden</i>	29
1.4.1.3. <i>Modelo de Higuchi o de la raíz cuadrada.....</i>	29
1.4.1.4. <i>Modelo Korsmeyer y Peppas o de la potencia.....</i>	29
1.4.1.5. <i>Modelo de Hixson y Crowell o de la raíz cúbica.....</i>	29
1.4.2. Modelo independiente.....	30
1.4.2.1. Factores de similitud y diferencia	30
1.4.2.1.1 Factor de diferencia (f1).....	30
1.4.2.1.2. Factor de similitud (f2)	31
1.5. Sistema de clasificación biofarmacéutico (bcs).....	31



1.5.1. Solubilidad	31
1.5.2. Permeabilidad.....	32
1.5.3. Disolución	32
1.6. Correlación in vivo- in vitro (ivivc)	33
1.7. Metformina clorhidrato.....	33
1.7.1. Propiedades físico-químicas	33
1.7.2. Indicaciones y mecanismo de acción.....	34
1.7.3. Farmacocinética.....	34
1.8. Glucofage®	34
CAPÍTULO II.....	36
2. METODOLOGÍA	36
2.1. Diseño de la investigación.....	36
2.2. Unidad de análisis	36
2.3. Universo y muestra	36
2.3.1. Universo	36
2.3.2. Muestra.....	36
2.4. Muestreo	36
2.5. Variables	37
2.6. Materiales, equipos y reactivos.....	37
2.6.1. Materiales.....	37
2.7. Métodos.....	39
Todos los procedimientos se realizaron siguiendo las condiciones establecidas en la farmacopea USP 39.....	39
2.7.1. Control de calidad.....	39
2.7.1.1. Características organolépticas.....	39
2.7.1.2. Características geométricas	39

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



2.7.1.3.	Disgregación	39
2.7.1.4.	Uniformidad de contenido.....	40
2.7.1.5.	Dureza.....	41
2.7.1.6.	Friabilidad.....	41
2.7.1.7.	Ensayo de disolución.....	42
2.8.	Construcción de los perfiles de disolución	43
2.9.	Análisis estadístico	43
2.9.1.	<i>Aplicación del método del modelo dependiente</i>	<i>44</i>
2.9.2.	<i>Aplicación del método del modelo independiente</i>	<i>44</i>
CAPÍTULO III	46
3.	RESULTADOS.....	46
3.1.	Control de calidad	46
3.1.1.	<i>Características organolépticas.....</i>	<i>46</i>
3.1.2.	<i>Características geométricas.....</i>	<i>48</i>
3.1.3.	<i>Dureza</i>	<i>49</i>
3.1.4.	<i>Friabilidad</i>	<i>50</i>
3.1.5.	<i>Uniformidad de contenido</i>	<i>50</i>
3.1.6.	<i>Tiempo de disgregación.....</i>	<i>51</i>
3.1.7.	<i>Disolución</i>	<i>52</i>
3.2.	Perfiles de disolución	54
3.2.1.	<i>Porcentaje de metformina liberado y construcción de los perfiles de disolución</i>	<i>55</i>
3.3.	Comparación de los perfiles de disolución.....	56
3.3.1.	<i>Aplicación del método del modelo dependiente</i>	<i>56</i>
3.3.2.	<i>Aplicación del método del modelo independiente</i>	<i>57</i>
DISCUSIÓN	59



CAPITULO IV	63
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	63
CONCLUSIONES	63
RECOMENDACIONES	64
BIBLIOGRAFÍA	66
ANEXOS.....	72



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. <i>Parámetros que se analizan para el control de calidad de formas farmacéuticas sólidas orales</i>	25
Tabla 2. <i>Clases del Sistema de Clasificación Biofarmacéutico</i>	32
Tabla 3. <i>Características organolépticas de tabletas de metformina de 850 mg</i>	47
Tabla 4. <i>Características geométricas de tabletas de metformina de 850 mg</i>	48
Tabla 5. <i>Dureza de tabletas de metformina de 850 mg</i>	49
Tabla 6. <i>Friabilidad de tabletas de metformina de 850 mg</i>	50
Tabla 7. <i>Uniformidad de contenido de tabletas de metformina de 850 mg</i>	51
Tabla 8. <i>Tiempo de disgregación tabletas de metformina de 850 mg</i>	52
Tabla 9. <i>Ensayo de disolución de tabletas de metformina de 850 mg de diferentes casas farmacéuticas en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8</i>	53
Tabla 10. <i>Porcentaje de metformina liberado en el perfil de disolución</i>	55
Tabla 11. <i>Ajuste de los perfiles de disolución utilizando diferentes modelos matemáticos dependientes</i>	57
Tabla 12. <i>Factores de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos genéricos en contraste con el innovador Glucofage® mediante el método del modelo dependiente</i>	58



ÍNDICE DE FIGURAS

Fig 1. <i>Fórmula estructural de metformina clorhidrato</i>	33
Fig 2. <i>Curva de calibración del estándar de metformina USP en medio de disolución de búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8</i>	54
Fig 3. <i>Perfiles de disolución de tabletas de metformina clorhidrato de 850 mg en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8</i>	56



SEUDÓNIMOS

- A Glucofage® tabletas de metformina de 850 mg.
- B Nifa tabletas de metformina de 850 mg.
- C Glucocid® tabletas de metformina de 850 mg.
- D MK tabletas de metformina de 850 mg.
- E MSN tabletas de metformina de 850 mg.
- F Caplin Point tabletas de metformina de 850 mg.



ABREVIATURAS

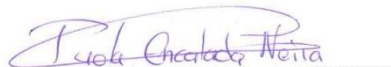
FDA	Food and Drug Administration
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
IVIVC	Correlación <i>in vivo in vitro</i>
Kp	Kilopondio
f1	Factor de diferencia
f2	Factor de similitud
BPM	Buenas Prácticas de Manufactura
AIC	Criterio de información de akaike
AV	Valor de aceptación
QT	Porcentaje de principio activo liberado
Ds	Desviación estándar
Cv	Coefficiente de variación

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio
Institucional

Ruth Paola Encalada Neira en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO* DE METFORMINA CLORHIDRATO FRENTE A GLUCOFAGE®", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, octubre de 2018.



Ruth Paola Encalada Neira

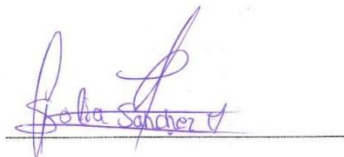
C.I: 030290530-2

Cláusula de licencia y autorización para publicación en el Repositorio
Institucional

Sofía Valeria Sánchez mejía en calidad de autor/a y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación "EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO* DE METFORMINA CLORHIDRATO FRENTE A GLUCOFAGE®", de conformidad con el Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN reconozco a favor de la Universidad de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos.

Asimismo, autorizo a la Universidad de Cuenca para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el repositorio institucional, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, octubre de 2018.



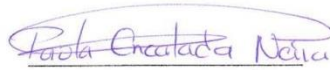
Sofía Valeria Sánchez Mejía

C.I: 010482868-6

Cláusula de Propiedad Intelectual

Ruth Paola Encalada Neira, autor/a del trabajo de titulación "EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO* DE METFORMINA CLORHIDRATO FRENTE A GLUCOFAGE®", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, octubre de 2018.



Ruth Paola Encalada Neira

C.I: 030290530-2

Cláusula de Propiedad Intelectual

Sofía Valeria Sánchez Mejía, autor/a del trabajo de titulación "EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA *IN VITRO* DE METFORMINA CLORHIDRATO FRENTE A GLUCOFAGE®", certifico que todas las ideas, opiniones y contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor/a.

Cuenca, octubre de 2018.



Sofía Valeria Sánchez Mejía

C.I.: 010482868-6



AGRADECIMIENTO

PAOLA & SOFÍA

Agradecemos a la Universidad de Cuenca, dentro de ella a la Facultad de Ciencias Químicas y especialmente al personal docente de la carrera de Bioquímica y Farmacia por compartir con nosotras sus experiencias, sus conocimientos y además permitirnos aprender, desarrollar numerosas destrezas y habilidades en el campo profesional.

A nuestro tutor, Dr. Fausto Zaruma Torres, PhD, por su excelente asesoramiento y orientación durante el desarrollo de este trabajo de investigación.

A nuestros asesores, Dra. Maritza Ochoa y Dr. Diego Vinuesa por brindarnos su apoyo, paciencia, tiempo y conocimientos para culminar este trabajo.



PAOLA

Agradezco a Dios por ser mi guía, por brindarme siempre su amor incondicional, por darme constancia, sabiduría, responsabilidad sin dejarme desfallecer permitiéndome alcanzar esta meta.

SOFÍA

Agradezco de manera personal a Dios por haber hecho posible la culminación y cumplimiento de una de las metas más importantes de mi vida, dándome a cada paso dado su bendición, el valor y la decisión de seguir adelante, vencer obstáculos y dar lo mejor de mí y no dejarme decaer en el camino hacia mis sueños.



DEDICATORIA

A mis padres:

Wilson y Rosa por ser el motor fundamental en mi vida, por brindarme su amor y su apoyo incondicional en cada momento y durante mi carrera. Gracias por ser mi fortaleza por guiarme, por darme sus palabras de aliento y depositar su confianza en mí en cada etapa de mi vida.

A mi hermano:

Carlos Alberto por estar conmigo siempre en las buenas y en las malas, en cada momento vivido en cada experiencia compartida. Gracias por los consejos, por aquellas palabras oportunas de apoyo que fueron muy importantes y que me dieron firmeza y fuerza de voluntad para seguir y culminar con éxito mi carrera.

A mis abuelitos:

Alberto & Sara; Carlos & Magdalena por ser el ejemplo fundamental en mi vida, por enseñarme que de cada experiencia, por más pequeña que esta sea hay que disfrutarla y sacar lo bueno de ella. Gracias por darme ese plus por enseñarme a ser fuerte, a ser constante, a ser responsable en mi vida, en mi carrera y en mi profesión.

:

RUTH PAOLA

UNIVERSIDAD DE CUENCA



Dedico este proyecto a mis padres por el apoyo incondicional que me han brindado durante toda mi vida, por su dedicación y sacrificio en ayudarme, motivarme, impulsarme y darme todo lo necesario para que logre cumplir esta meta planteada de ser Bioquímica Farmacéutica.

SOFÍA VALERIA



INTRODUCCIÓN

A raíz de la escasa información encontrada a nivel del Ecuador en lo concerniente a bioequivalencia y equivalencia farmacéutica de medicamentos genéricos y tomando en cuenta el alto riesgo de falla terapéutica que implica el amplio uso de fármacos carentes de dichos estudios (medicamentos similares o multifuente), surgió la necesidad de desarrollar un estudio con enfoque en lo mencionado, debido a que en Latinoamérica se ha estimado un consumo de estos en un 50% (Chasi, 2017).

El fármaco elegido para el análisis debido a su elevada importancia tanto por la frecuencia de su uso como por las patologías para las cuales se emplea fue metformina clorhidrato de 850 mg, principio activo de uso principal en el tratamiento de diabetes mellitus tipo II, una enfermedad de alta prevalencia a nivel nacional y mundial, además de ser usada para tratar otras patologías como síndrome de ovario poliquístico, síndrome metabólico o insulinoresistencia y obesidad. Al pertenecer dicho medicamento a la clase III del sistema de clasificación biofarmaceutico, se determinó realizar un estudio de equivalencia farmacéutica comparando los perfiles de disolución *in vitro* como medio para establecer la existencia o no de semejanza entre los medicamentos genéricos con respecto al medicamento original (Mata, 2008).

En ciertos países tales como México, Colombia, Brasil y Perú se han venido desarrollando estudios de bioequivalencia y equivalencia farmacéutica *in vitro* con resultados favorables tanto para el equipo de salud como usuarios en general ya que a través de ellos se ha optimizado recursos humanos y materiales; además han ayudado a mejorar la eficacia, minimizar costos por fallas terapéuticas y a sentar bases para futuras investigaciones, que es lo que se pretende alcanzar con este estudio.

La FDA (Food and Drug Administration) propone reducir el trámite regulatorio y los estudios y gastos innecesarios *in vivo* sin privar al medicamento de su calidad; es así que estos estudios *in vitro* pretenden llegar a ser el medio por el cual se logró lo propuesto por la FDA haciendo posible la bioexención. Además, los resultados de estas investigaciones dan de forma inmediata información real, significativa y concreta sobre si un medicamento genérico o multifuente puede ser considerado intercambiable



o genera una alerta acerca de las posibles falencias que puedan estar presentes en este (Pérez, Orobio, & Baena, 2013).

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Determinar la equivalencia farmacéutica *in vitro* entre cinco medicamentos genéricos de metformina clorhidrato de 850mg frente al innovador Glucofage®.

Objetivos Específicos:

- Determinar la calidad farmacéutica de formas sólidas orales que contienen metformina.
- Estandarizar la técnica de disolución para la evaluación de la liberación de metformina descrita por la Farmacopea de los Estados Unidos USP 39.
- Analizar los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos vs el medicamento innovador.
- Comparar estadísticamente las características de calidad y perfiles de disolución de los medicamentos genéricos frente a Glucofage®.



CAPITULO I

MARCO TEÓRICO

1.1 EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA

1.1.1. **Equivalente farmacéutico:**

Un equivalente farmacéutico es aquel o aquellos productos que contienen el mismo principio activo bajo la misma forma farmacéutica, en igual concentración y que están destinados a ser administrados por la misma vía, cumpliendo con estándares de calidad idénticos o comparables; sin embargo pueden diferir en características como la forma, el empaquetado, los excipientes, el tiempo de vida útil, los mecanismos de liberación, la presencia o ausencia de inscripciones y el etiquetado; lo significa que no necesariamente son equivalentes terapéuticos (Gregory et al., 2015; Hernández, Moreno, Porras, & Zaragoza, 2011; Moreno, 2016).

1.1.2. **Alternativa farmacéutica:**

Dos o más productos son considerados como alternativas farmacéuticas cuando contienen la misma fracción terapéuticamente activa pero difieren en su forma química o en su forma farmacéutica (Hernández, Moreno, Porras, & Zaragoza, 2011).

1.1.3. **Equivalente terapéutico:**

Es aquel o aquellos fármacos que se caracterizan por ser equivalentes farmacéuticos y que se espera que estos tengan un mismo efecto clínico con respecto a eficacia y seguridad al ser administrados por la misma vía y bajo las condiciones especificadas en la etiqueta (Gregory et al., 2015).

1.1.4. **Medicamento innovador:**

Se conoce también como medicamento patente y es aquel cuya molécula ha pasado por un largo proceso de investigación desde su origen natural o



mediante síntesis hasta cumplir con todas las fases del desarrollo; es decir, fases preclínicas y clínicas. Es así que este medicamento al demostrar eficacia, seguridad y calidad se puede comercializar (Pérez, Orobio, & Baena, 2013).

1.1.5. Medicamento genérico o alternativo:

Se define como aquel medicamento que presenta el mismo principio activo en igual forma farmacéutica y en igual concentración y que luego de los respectivos estudios de bioequivalencia demuestra su intercambiabilidad (OPS, 2011).

1.1.6. Medicamento multifuente:

Es aquel o aquellos productos que son equivalentes o alternativas farmacéuticos que pueden o no ser equivalentes terapéuticos ya que no existen datos de estudios que avalen esta equivalencia (Gregory et al., 2015).

1.2. CONTROL DE CALIDAD DE TABLETAS

1.2.1. Calidad:

Se define como un conjunto de características o cualidades atribuidas a un determinado objeto, producto o servicio que le confieren una medida de excelencia o un estado libre de defectos para cumplir con las necesidades implícitas (Kumar, 2016).

1.2.2. Control de calidad de medicamentos:

Es un proceso que se encarga de revisar y dirigir procedimientos para garantizar la identidad y pureza de un medicamento dado (WHO, 2018).

Dentro del control de calidad influyen ciertos factores propios del medicamento entre los cuáles están:

- Origen de las materias primas: principio activo y excipientes.
- Características fisicoquímicas del principio activo.
- Proceso o método de fabricación empleado.
- Características del o los sistemas de empaque.



- Estabilidad física, química y biológica del producto (Pérez et al., 2013; Sandi, 2018).

1.2.3. Importancia del control de calidad:

La importancia radica en que este proceso busca garantizar la seguridad y eficacia de cada medicamento dispensado y comercializado, además permite disminuir costos y guarda el prestigio del medicamento al evitar que salgan al mercado productos defectuosos (Blanco, 2017).

El control de calidad que se aplica a las tabletas se detalla en la **Tabla**

Tabla 1. *Parámetros que se analizan para el control de calidad de formas farmacéuticas sólidas orales (Beringer et al., 2005; Vila, 2001).*

CARACTERÍSTICAS	PARAMÉTRO
Organolépticas	<ul style="list-style-type: none"> • Color • Olor • Forma • Aspecto general
Geométricas	<ul style="list-style-type: none"> • Altura • Ancho • Espesor
Mecánicas	<ul style="list-style-type: none"> • Resistencia a la fractura (Dureza) • Resistencia mecánica (Friabilidad)
Posológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Uniformidad de contenido
Indicadores biofarmacéuticos	<ul style="list-style-type: none"> • Tiempo de disgregación • Velocidad de disolución



1.2.4. Características organolépticas:

Es una prueba cualitativa en donde se analiza olor, color, forma y aspecto general (Borjas, 2015).

1.2.5. Características geométricas:

Se consideran aspectos de altura, diámetro y espesor (Gregory et al., 2015).

1.2.6. Características mecánicas:

1.2.6.1. Dureza:

Corresponde a la resistencia a la rotura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento (Gregory et al., 2015).

1.2.6.2. Friabilidad:

Hace referencia al fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos se ve dañada, presenta señales de abrasión o de ruptura al ser expuestos al efecto de choques mecánicos o del roce (Gregory et al., 2015).

1.2.7. Características posológicas:

1.2.7.1. Uniformidad de contenido:

Se basa en el ensayo de los contenidos individuales del ingrediente activo de un número de unidades, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto a la riqueza media de la muestra (Gregory et al., 2015).

1.2.8. Indicadores biofarmacéuticos:

1.2.8.1 Tiempo de disgregación:

Corresponde a la mayor o menor aptitud de los comprimidos para disgregarse en un medio líquido, en el tiempo prescrito, la disgregación se considera terminada cuando:

- a) No queda residuo sobre la rejilla.
- b) Si queda residuo, éste está constituido solamente por una masa blanda que no constituye un núcleo palpable y no impregnado.



- c) No permanecen sobre la rejilla más que fragmentos de recubrimiento

(Gregory et al., 2015).

1.2.8.2. **Prueba de disolución:**

Es una prueba fisicoquímica que hace referencia a la cantidad de principio activo disuelto o liberado en un tiempo especificado a un pH determinado dependiente del fármaco (Gregory et al., 2015; Segura, 2017).

Depende de ciertas condiciones como la intensidad de la agitación, temperatura, composición del medio de disolución, pH, viscosidad, presencia de absorbentes, propiedades del fármaco, factores farmacocinéticos (Pérez et al., 2013).

La importancia de este ensayo radica en que da información real que permite la aprobación inicial y los cambios referentes al escalamiento y post aprobación; además ayuda a evaluar posibles riesgos *in vitro* debido a cambios en el lugar de fabricación, ajustes en la formulación, cambios en el proceso de elaboración, nuevas potencias (Polio, 2014).

Además una prueba de disolución:

1. Actúa como indicador del desempeño *in vivo*.
2. Sirve como una prueba de control de calidad.
3. Actúa como indicador de estabilidad del preparado farmacéutico.
4. Ayuda en el control de procesos de manufactura (Presión de la compresión, densidad de la capa, solvente residual, nivel de humedad) (Polio, 2014).

1.3. **PERFIL DE DISOLUCIÓN**

La absorción de un fármaco contenido en un sólido oral luego de su administración depende de la liberación de este, su disolución o solubilización en determinadas condiciones fisiológicas y su permeabilidad a través de la mucosa del tracto



gastrointestinal. Debido a estas condiciones; principalmente a las dos primeras, la disolución *in vitro* se considera un factor de relevancia para la predicción del comportamiento *in vivo* de los fármacos (Cook, Jáuregui, Carrasco, & Cruz, 2012; Pérez et al., 2013; Polio, 2014).

El perfil de disolución es un potente test fisicoquímico *in vitro*, que determina la calidad y el comportamiento de distintas formas farmacéuticas. En este, las especificaciones son establecidas para garantizar la consistencia de lote a lote y para evidenciar posibles problemas con la biodisponibilidad *in vivo* (Pérez et al., 2013).

La comparación de perfiles de disolución está ganando importancia como un medio de documentación comparativa con los estudios de bioequivalencia ya que con esta prueba *in vitro* se pueden reemplazar los estudios *in vivo* (Polio, 2014).

1.4. COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Dentro de los métodos para comparar los perfiles de disolución tenemos: el método del modelo dependiente y el método del modelo independiente (Navarro & Cabral, 2009).

1.4.1. Modelo dependiente:

Este incluye diversas técnicas estadísticas para comparar los perfiles con el fin de modelar los datos consiguiendo que estos se ajusten a ecuaciones que describan su evolución en un período de tiempo establecido (Navarro & Cabral, 2009).

Entre los modelos matemáticos que se puntualizan están:

1.4.1.1. Cinética de orden cero:

Es aquella en la cual la velocidad de disolución es independiente de la concentración del fármaco que se disuelve; también se observa este tipo de cinética cuando el principio activo se libera de forma muy tardía (Arellano, 2013; Redondo, 2015).



1.4.1.2. Cinética de primer orden:

En este tipo de cinética la velocidad de disolución depende de la concentración del fármaco que se disuelve de tal manera que la velocidad de disolución va disminuyendo a través del tiempo (Costa & Sousa, 2001; Navarro & Cabral, 2009; Viseras, 2008).

1.4.1.3. Modelo de Higuchi o de la raíz cuadrada:

Este modelo se usa ampliamente con el fin de describir el proceso empírico de liberación de los fármacos cumpliendo con la ley de Fick (Costa & Sousa, 2001).

1.4.1.4. Modelo Korsmeyer y Peppas o de la potencia:

Este modelo es generalmente lineal para valores de $F < 0,6$ y trata de explicar los mecanismos de liberación de fármacos en los que se da una erosión y/o disolución de la matriz (Costa & Sousa, 2001).

1.4.1.5. Modelo de Hixson y Crowell o de la raíz cúbica:

Hixson y Crowell plantearon un modelo con el fin de representar la aparición del soluto en la solución, así ellos establecieron que el área regular de la partícula es proporcional a la raíz cúbica de su volumen (Costa & Sousa, 2001).

Este modelo afirma que la liberación de un fármaco no depende de la difusión de su contenido a través de su matriz si no de la velocidad de disolución de sus partículas (Costa & Sousa, 2001).

Este modelo es aplicado a medicamentos cuya forma geométrica permite que la disolución ocurra en planos paralelos a su superficie asumiendo que las dimensiones de éstas disminuyen proporcionalmente y que mantienen constante dicha forma geométrica (Costa & Sousa, 2001).

Los modelos matemáticos antes descritos son conocidos también como mecanicistas o reales y de éstos uno de los factores a considerarse es el criterio de información Akaike (AIC), el cual corresponde a una medida de la calidad relativa de estos



modelos matemáticos para un conjunto de datos dado; la importancia del AIC radica en que este va a permitir la selección de modelos en base a la máxima verosimilitud esperada de un modelo determinado (Costa & Sousa, 2001; Navarro & Cabral, 2009; Polio, 2014).

En función de AIC se selecciona el modelo de n factores tal que AIC_n alcance el valor mínimo entre los modelos candidato (Costa & Sousa, 2001; Navarro & Cabral, 2009).

El AIC no siempre va a identificar el modelo verdadero ya que el hecho de que un determinado modelo se ajuste mejor a los datos no significa que sea el modelo real o verdadero, si no que ese modelo es el mejor de entre los modelos propuestos (Costa & Sousa, 2001).

1.4.2. Modelo independiente:

Se basa en el uso de los factores de similitud f_2 y diferencia f_1 (Navarro & Cabral, 2009).

1.4.2.1. Factores de similitud y diferencia:

Son ecuaciones matemáticas que permiten determinar la igualdad o diferencia existente en un perfil de disolución entre dos o más formulaciones consideradas bajo las mismas condiciones de estudio (Navarro & Cabral, 2009).

1.4.2.1.1 Factor de diferencia (f_1):

Tiene como finalidad medir el porcentaje de error entre las diferentes curvas (Curva del medicamento genérico Vs Curva del medicamento innovador) en cada punto de muestreo. Se considera aceptable cuando el resultado obtenido está entre los valores de 0 y 15, siendo más óptimo 0; un resultado de este tipo indicaría que no existe una diferencia entre las formulaciones analizadas (Navarro & Cabral, 2009).



1.4.2.1.2. Factor de similitud (f_2):

Este consiste en la transformación logarítmica de la sumatoria del error al cuadrado de las diferencias entre el medicamento genérico y el innovador en cada punto de muestreo. Se considera aceptable cuando el resultado obtenido está entre los valores de 50 y 100, siendo más óptimo 100; un resultado de este tipo indicaría que las formulaciones analizadas son iguales o semejantes (Navarro & Cabral, 2009).

1.5. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICO (BCS)

El Sistema de Clasificación biofarmacéutico es un sistema útil que permite clasificar a los principios activos basándose en:

- Solubilidad acuosa
- Permeabilidad intestinal
- Disolución del fármaco

(Baena & D'León, 2008; CENADIM, 2006).

Estos 3 aspectos controlan la velocidad y extensión del proceso de absorción de fármacos sólidos orales incorporados a formas farmacéuticas de liberación inmediata. Además gracias a este sistema se puede establecer cuando es oportuno el desarrollo de un ensayo *in vitro* (CENADIM, 2006).

Para entender de mejor manera el sistema de clasificación biofarmacéutico es importante conocer los siguientes conceptos:

1.5.1. Solubilidad:

Un fármaco puede considerarse altamente soluble si su concentración más alta o su mayor dosis se disuelve en 250mL o menos de un medio acuoso con un pH entre 1 y 7,5 (Baena & D'León, 2008; CENADIM, 2006; Chasi, 2017).



1.5.2. Permeabilidad:

Si un fármaco tiene una absorción mayor al 90% en seres humanos, es considerado como altamente permeable (Baena & D'León, 2008; CENADIM, 2006; Chasi, 2017).

1.5.3. Disolución:

Se considera que un fármaco es de rápida disolución cuando al menos el 85% de su contenido expresado en la etiqueta se disuelve al cabo de 30 minutos o menos en 900 mL de medio de disolución el cual puede ser HCl 0,1 N o jugo gástrico sin enzimas, búfer pH 4,5 o búfer pH 6,8 o jugo intestinal sin enzimas utilizando el aparato 1 a 100 rpm o el aparato 2 a 50 rpm descritos en la farmacopea USP (Baena & D'León, 2008; CENADIM, 2006; Chasi, 2017).

Dentro del BCS se encuentran 4 clases descritas en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Clases del BCS (CENADIM, 2006; Chasi, 2017).

Clase	Solubilidad	Permeabilidad
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja



1.6. CORRELACIÓN IN VIVO- IN VITRO (IVIVC)

La FDA lo define como un sistema matemático predictivo que establece una conexión *in vitro-in vivo* que permite relacionar las propiedades fisicoquímicas (velocidad de disolución) de una forma farmacéutica sólida oral de liberación inmediata con las propiedades biológicas que incluyen AUC (área bajo la curva) y concentración plasmática máxima (Saavedra, Iturriaga, Ávila, & Quiñones, 2011).

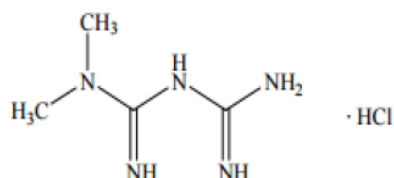
Por otro lado según la USP la IVIVC es el establecimiento de una relación entre una particularidad biológica y una propiedad físico-química producida por la misma forma de dosificación (Gregory et al., 2015).

1.7. METFORMINA CLORHIDRATO

1.7.1. Propiedades físico-químicas:

Se presenta como un polvo blanco cristalino, soluble en agua e insoluble en solventes orgánicos como acetona, éter y cloroformo; su fórmula química es $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$; la fórmula estructural se puede observar en la **Figura 1** (Chasi, 2017; Mata, 2008).

Fig. 1 Fórmula estructural de metformina clorhidrato (Chasi, 2017).





Además presenta una densidad de $1,42 \text{ g/cm}^3$, una masa molar de $162,65 \text{ g/mol}$ y un punto de ebullición de 97°C (Chasi, 2017).

1.7.2. Indicaciones y mecanismo de acción:

La metformina es un hipoglucemiante oral que está indicado para el tratamiento de la Diabetes Mellitus Tipo II. La acción de las biguanidas se centra en reducir la cantidad de glucosa producida por el hígado y aumentar la utilización periférica de la misma haciendo más sensible al tejido muscular de tal forma que la glucosa pueda absorberse. Además la metformina no se limita solo a disminuir la capacidad de reducción de glucosa sanguínea sino que tiene otros efectos en el músculo esquelético, tejido adiposo, sistema vascular, ovarios que se encuentran afectados por la resistencia a la insulina (Martínez, Anaya, Aguilar, & Gutiérrez, 2014).

La metformina también actúa reduciendo los niveles de LDL y triglicéridos circulantes en la sangre es por esto que se utiliza en casos de obesidad (Martínez et al., 2014).

1.7.3. Farmacocinética:

La permeabilidad en el tracto gastrointestinal es baja, por lo tanto su solubilidad es alta por lo que corresponde a un medicamento de clase III dentro del sistema de clasificación biofarmacéutico (CARNAGO et al., 2015).

Presenta una absorción lenta e incompleta con una biodisponibilidad de 50 al 60%, tiene una baja unión a proteínas plasmáticas, su tiempo de vida media varía entre 1,5 y 4,5 h. Además, se conoce que aproximadamente entre el 30 y el 50% de una dosis oral es excretada por vía renal (CARNAGO et al., 2015).

1.8. GLUCOFAGE®:

El medicamento innovador de metformina clorhidrato tiene su origen en la planta *Galega officinalis* utilizada antiguamente para tratar pacientes diabéticos; en 1956 el diabetólogo francés Jean Sterne, empezó a realizar estudios que demostraron la



eficacia de la metformina como hipoglucemiante, tratando con este fármaco a sus pacientes y pidiendo colaboración del uso del mismo en otros hospitales. Los estudios realizados indicaron que la metformina era capaz de reducir la dosis o eliminar la necesidad de insulina en los pacientes tratados con metformina, además con el uso de metformina no había riesgo de cuadros hipoglucémicos graves y en individuos que no padecían diabetes, no se observó ninguna alteración. Con esta evidencia científica en 1957 Sterne publicó el documento del surgimiento de la metformina para el tratamiento de la diabetes en una revista médica de Marroquí (Bailey, 2017).

A partir de este momento, Laboratorios Aron, para los cuales trabajaba Sterne, comenzó a comercializar la metformina como terapia para el tratamiento de diabetes bajo el nombre de "Glucofage" que significa devorador o comedor de glucosa. Posteriormente la empresa Liplha Pharmaceuticals adquirió Laboratorios Aron, y se dedicó a buscar la aprobación del uso de Glucofage® en pacientes con diabetes por la FDA, cuando esto fue conseguido el laboratorio Bristol Myers Squibb adquirió el derecho de comercialización de este medicamento en América bajo la patente 3,174,901. Actualmente Glucofage® es producido y comercializado por laboratorios Merck Serono (Bailey, 2017).



CAPÍTULO II

METODOLOGÍA

2.1. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN:

La metodología empleada para este estudio fue de tipo analítico experimental y comparativo.

2.2. UNIDAD DE ANÁLISIS:

Tabletas de metformina clorhidrato de 850mg de liberación inmediata.

2.3. UNIVERSO Y MUESTRA:

2.3.1. Universo:

Tabletas de metformina clorhidrato de 850mg comercializadas por diferentes laboratorios en Ecuador.

2.3.2. Muestra:

Se analizaron las tabletas pertenecientes a un mismo lote de 6 laboratorios farmacéuticos diferentes.

Las características de las tabletas escogidas para este estudio se detallan en el **ANEXO 1**.

2.4. MUESTREO:

El muestreo empleado fue simple al azar, como se indica a continuación:

- Se escogieron cinco laboratorios farmacéuticos (Nifa, Pharma-Brand, MK, MSN, Caplin Point) proveedores de tabletas con metformina clorhidrato de 850mg como medicamento genérico, y también se consideró a las tabletas de Glucofage® de 850mg como medicamento original. Las tabletas analizadas de los distintos laboratorios antes mencionados se denominaron de la siguiente manera:

♣ Glucofage = A



- ♣ Nifa= B
 - ♣ Pharma- Brand (Glucocid ®)= C
 - ♣ MK= D
 - ♣ MSN= E
 - ♣ Caplin Point = F
- Las tabletas A así como las de los laboratorios de B, D y F fueron adquiridas en farmacias de la ciudad de Cuenca, mientras que las de los laboratorios C y E fueron provistas por centros de dispensación gratuita como el Hospital de Loja y el Hospital Vicente Corral Moscoso respectivamente.
 - **Número de tabletas necesarias por casa farmacéutica:**
Para la realización de los diferentes ensayos fue necesario seleccionar la siguiente cantidad de tabletas:
 - **Características organolépticas:** 10 tabletas
 - **Características geométricas:** 20 tabletas
 - **Disgregación:** 18 tabletas
 - **Uniformidad de masa/uniformidad de contenido:** 30 tabletas
 - **Friabilidad:** 10 tabletas
 - **Dureza:** 6 tabletas
 - **Ensayo de disolución:** 12 tabletas
 - **Total:** 106 tabletas
 - **% de error:** 10%
 - **Total de tabletas a adquirir por casa farmacéutica:** 120 tabletas

2.5. VARIABLES:

Las variables consideradas en este estudio se muestran en el **ANEXO 2**.

2.6. MATERIALES, EQUIPOS Y REACTIVOS:

2.6.1. Materiales:

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



- Cubetas de cuarzo
- Pipetas de vidrio de 10mL, 1mL
- Peras de succión
- Varillas de vidrio
- Balones de aforo de 1000mL, 100mL
- Probetas de 2000 mL, 1000mL, 250mL
- Vasos de precipitación de 1000 mL, 50mL
- Embudos
- Porta- embudos
- Tubos de ensayo de 10mL
- Gradilla para tubos de ensayo
- Espátulas
- Papel filtro

2.6.2. Equipos:

- Balanza Analítica de precisión $\pm 0,0001g$ Radwag®
- Desintegrador Hanson Research®
- Durómetro Pharma Test®
- Friabilador Erweka®
- Disolutor Vankel 6000® (El equipo utilizado para en el ensayo de disolución se detalla en el **ANEXO 3**). La calibración del equipo se indica en el **ANEXO 4**.
- Espectrofotómetro Coleparmer®
- Peachímetro Sper Scientific®
- Baño maría Hedeco®

2.6.3. Reactivos:

- Agua destilada
- Glucofage® 120 tabletas Merck (A)
- Metformina clorhidrato 120 tabletas Nifa (B)
- Metformina clorhidrato 120 tabletas Pharma-Brand (Glucocid®) ©
- Metformina clorhidrato 120 tabletas MK (D)

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



- Metformina clorhidrato 120 tabletas MSN(E)
- Metformina clorhidrato 120 tabletas Caplin Point (F)
- Fosfato monobásico de potasio Merck®
- Hidróxido de sodio Merck®
- Estándar de metformina USP con pureza de 99,8% (**VER ANEXO 5** certificado de calidad del estándar)

La preparación del medio del medio de disolución se describe en el **ANEXO 6**.

2.7. MÉTODOS:

Todos los procedimientos se realizaron siguiendo las condiciones establecidas en la farmacopea USP 39.

2.7.1. Control de calidad:

Se procedió de la siguiente manera con las tabletas de cada una de las casas farmacéuticas y las obtenidas en los centros de dispensación gratuita y de igual manera con Glucofage®.

2.7.1.1. Características organolépticas:

Se seleccionaron 10 tabletas pertenecientes a un mismo lote; procediendo a observar una por una las tabletas tomando en cuenta la uniformidad de su color, olor, forma y aspecto general, finalmente se registraron los datos.

2.7.1.2. Características geométricas:

De 20 tabletas pertenecientes al mismo lote se midió el espesor, ancho y alto de las tabletas de forma individual.

Tolerancia: Ninguna tableta debe tener una desviación mayor a $\pm 5\%$ del valor promedio

2.7.1.3. Disgregación:

Para este ensayo se utilizó el disgregador de la marca Hanson research®.



Se procedió a seleccionar 18 tabletas pertenecientes al mismo lote de las cuales 6 tabletas fueron colocadas en la cesta del equipo de desintegración. La cesta fue introducida en el medio disgregador (ácido clorhídrico 0,1N Merck) a 37°C y se tomó el tiempo que tardaron las tabletas en desintegrarse considerándose concluida la disgregación cuando no se observó ningún residuo sobre la rejilla.

Tolerancia: En máximo 30 minutos las 6 tabletas deben haberse desintegrado completamente. Si una o dos tabletas no se desintegran completamente, repetir el ensayo con 12 tabletas más; de las 18 tabletas analizadas, no menos de 16 tabletas se deben haberse desintegrado dentro de 30 minutos

2.7.1.4. **Uniformidad de contenido:**

Para las formas sólidas orales sin cubierta o con recubrimiento pelicular la uniformidad de contenido se puede determinar mediante la variación de peso siempre que el contenido de principio activo sea mayor o igual a 25mg, y represente un porcentaje mayor o igual al 25% del peso total de la unidad de dosificación. Por lo que en este caso se realizó la determinación de la variación de peso.

Para este ensayo se utilizó una balanza analítica de la marca Radwag® con una precisión de 0,0001g.

Para llevar a cabo este ensayo en primer lugar se seleccionaron 30 tabletas pertenecientes al mismo lote y se determinó el peso de individual de 10 de ellas, posteriormente se calculó el contenido expresado como porcentaje del valor declarado en la etiqueta, luego se calculó el porcentaje de variación permitido o valor de aceptación (AV) mediante la siguiente fórmula:

$$AV = (M - \bar{X}) + K.s$$

Dónde:



- **M:** valor de referencia, cuando $T \leq 101,5$.
- Condiciones:**
 - Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces: **M= \bar{X}** y **AV= $K*s$** .
 - Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces: **M= 98,5** y **AV= $98,5 - \bar{X} + K * s$** .
 - Si $\bar{X} \geq 101,5\%$, entonces: **M= 101,5%** y **AV= $101,5 - \bar{X} + K.s$** .
- \bar{X} : Media
- **T:** es el contenido por unidad de dosificación deseado en el momento de la manufactura, y expresado como porcentaje de la cantidad declarada en la etiqueta. Generalmente **T= 100%**.
- **K:** constante de aceptación.
 - Si $n=10$; $K=2,4$
 - Si $n=30$; $K=2$
- **s:** desviación estándar.

Tolerancia: El valor de aceptación de 10 tabletas es $\leq 15\%$. Si no cumple analizar 20 tabletas más; el valor de aceptación de las 30 tabletas debe ser $\leq 25\%$.

2.7.1.5. **Dureza:**

Este ensayo se llevó a cabo utilizando un durómetro Pharma test®.

Se tomaron 6 tabletas pertenecientes a un mismo lote, colocando una por una cada tableta en el durómetro y aumentando la presión de este hasta que se produzca la ruptura de la misma.

Tolerancia: la fuerza necesaria para provocar la ruptura de las tabletas debe fluctuar entre 6 -9 kilopondios.

2.7.1.6. **Friabilidad:**

Para esta prueba se empleó un friabilador Erweka®; el proceso se realizó por duplicado tomando 20 tabletas pertenecientes a un mismo lote y trabajando en dos grupos de 10 tabletas cada uno de la siguiente manera; se eliminó el polvo de su superficie con un pincel blando, para luego determinar el peso de las 10 tabletas juntas en una balanza analítica.

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



Después se colocaron las tabletas pesadas en el tambor del friabilador, el cual se activó de tal manera que de 100 vueltas (25 vueltas/minuto; durante 4 minutos). Concluido esto se retiraron las tabletas quitando el polvo de su superficie para posteriormente pesar nuevamente las tabletas juntas en la balanza analítica y finalmente se realizaron los cálculos mediante la siguiente fórmula:

$$\text{friabilidad } (\%) = \frac{\text{peso inicial} - \text{peso final}}{\text{peso inicial}} \times 100$$

Tolerancia: la pérdida de peso debe ser inferior al 1%

2.7.1.7. **Ensayo de disolución:**

Previo a la realización de este ensayo fue necesario construir una curva de calibración con el estándar de metformina USP, con la finalidad de emplear ésta en la determinación de la concentración de metformina liberada en las muestras.

Este test se desarrolló empleando un disolutor Vankel 6000®, aparato II descrito en la farmacopea USP para el ensayo de disolución, este antes de ser usado fue sometido a la verificación de su calibración e inmediatamente se lo programó a 75rpm durante 30min como indica la farmacopea USP. Subsiguientemente se colocó 1000mL de medio de disolución (búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8) en cada uno de los vasos del disolutor, llevando el medio a 37°C ±0,5.

A continuación seleccionamos 12 tabletas pertenecientes al mismo lote de las cuales se usaron 6 colocando una tableta en cada vaso con cuidado de que no se formen burbujas en la superficie de la tableta. Al cabo de 30 minutos tomamos una alícuota de 10ml de cada vaso, filtramos, tomamos 1 mL del filtrado y aforamos a 100ml con medio de disolución.



Más adelante se procedió a leer la absorbancia de las muestras en el espectrofotómetro de absorción UV Coleparmer® a una longitud de onda de 233nm.

Finalmente se calculó la cantidad de metformina liberada en la muestra utilizando la ecuación de la recta provista por la curva de calibración anteriormente realizada.

Tolerancia: no menos del 75% de la cantidad de metformina declarada en la etiqueta debe disolverse en 30 minutos

2.8. CONSTRUCCIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

En la construcción de los perfiles de disolución se siguieron las mismas condiciones que para el ensayo de disolución con la diferencia de que en esta prueba se tomaron alícuotas en varios tiempos, los cuales fueron 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos.

En cada punto de muestreo se tomó una alícuota de 10mL de cada vaso del disolutor, esta alícuota fue filtrada y del filtrado se tomó 1mL para aforarlo a 100mL con medio de disolución para lograr la dilución 1:100; consecuentemente se repuso el líquido retirado de cada vaso del disolutor. Luego las muestras diluidas fueron leídas en el espectrofotómetro de absorción ultravioleta con una longitud de onda de 233nm. Seguido de esto la cantidad de metformina liberada en cada muestra fue calculada empleando la ecuación de la recta provista por la curva de calibración con el estándar de metformina USP previamente realizada.

Finalmente los perfiles de disolución con los resultados obtenidos en cada punto de muestreo fueron construidos utilizando el programa Microsoft Excel.

2.9. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados obtenidos en las pruebas de control de calidad fueron ingresados en una base de datos de Microsoft Excel 2010, programa con el cual se realizó un análisis

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



estadístico descriptivo en todos los casos posibles utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

2.9.1. Aplicación del método del modelo dependiente:

Este método fue utilizado para conocer la cinética de liberación a la que se ajustan las tabletas y se basó en el empleo de las siguientes ecuaciones matemáticas:

- Orden cero
- Primer orden
- Higuchi
- Korsmeyer- Peppas
- Hixson-Crowell

El ajuste a los diferentes modelos dependientes se llevó a cabo mediante el programa DD-solver complemento de Microsoft Excel 2010, el cuál para elegir el modelo de mejor ajuste se basó en el método de menor error en función de AIC.

2.9.2. Aplicación del método del modelo independiente:

La comparación de los perfiles de disolución fue realizada mediante la determinación del factor de similitud (f2), como lo indica la farmacopea USP 39 y el factor de diferencia (f1) mediante las siguientes fórmulas:

$$\bullet f1 = \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \cdot 100$$

$$\bullet f2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n n(R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \cdot 100 \right\}$$

Dónde:

- n= número de puntos de muestreo.
- R_t= porcentaje de disolución acumulado del producto de referencia.



- T_t = porcentaje de disolución acumulado del producto de prueba (genérico).



CAPÍTULO III

RESULTADOS

3.1. CONTROL DE CALIDAD:

3.1.1. Características organolépticas:

Al analizar las características organolépticas de las tabletas de las diferentes casas farmacéuticas como se indica en la **Tabla 3**, se pudo observar que todas con excepción de las pertenecientes al laboratorio F cumplieron con los parámetros considerados en este ensayo dentro de la USP 39; dichas tabletas no cumplieron con el parámetro del olor, ya que presentaron un olor desagradable y además solamente las del medicamento innovador presentaron en su totalidad un aspecto general óptimo.



Tabla 3. Características organolépticas de tabletas de metformina de 850mg. Cada criterio expresa el resultado de 10 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial												
		A		B		C		D		E		F	
Color	R	100 %	✓	100 %	✓	100 %	✓	100 %	✓	100 %	✓	100 %	✓
	I												
Olor	S	100 %		100 %				100 %		100 %			
	A		✓		✓	100 %	✓		✓		✓		
	D											100 %	X
Aspecto general	O	100 %	✓	30%	✓	20%	✓	20%	✓		✓	20%	✓
	R			70%		70%		80%		80%		60%	
	D e					10%				20%		20%	
Inscripción	P	100 %	✓		✓		✓		✓		✓		✓
	N			100 %		100 %		100 %		100 %		100 %	
Forma	R	100 %	✓	100 %	✓	100 %	✓	100 %	✓	100 %	✓	90%	✓
	I											10%	

R=regular; I=irregular; S= suigéneris; A= agradable; D=desagradable; O= óptimo; De= deficiente; P=presente; N= ausente; ✓ =cumple; X= no cumple.



3.1.2. Características geométricas:

Como se puede observar en la **Tabla 4**, todas las tabletas analizadas cumplen los parámetros especificados para este ensayo, ya que en ningún caso se observó una desviación superior a $\pm 5\%$ del promedio (valor que especifica la USP 39) de las mediciones de dichas tabletas.

Tabla 4. Características geométricas de tabletas de metformina de 850 mg. Cada resultado representa el promedio de 20 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial											
	A		B		C		D		E		F	
H(mm)	24,70		25,83		22,3		21,72		20,74		22,59	
Ds	0,05	✓	0,02	✓	0,08	✓	0,07	✓	0,08	✓	0,08	✓
%CV	0,20		0,08		0,37		0,34		0,37		0,35	
A (mm)	11,22		11,71		11,22		11,30		11,69		12,53	
Ds	0,03	✓	0,02	✓	0,04	✓	0,02	✓	0,03	✓	0,01	✓
%CV	0,29		0,19		0,34		0,14		0,22		0,08	
E (mm)	9,61		10,42		10,85		10,09		10,43		10,09	
Ds	0,09	✓	0,05	✓	0,08	✓	0,03	✓	0,05	✓	0,05	✓
%CV	0,98		0,45		0,78		0,28		0,50		0,48	

H = altura; A= ancho; E= espesor; Ds= desviación estándar; CV= coeficiente de variación; ✓ = cumple.



3.1.3. Dureza:

Los resultados encontrados para este parámetro indican que de las tabletas analizadas, 4 laboratorios cumplieron con este criterio, ya que para las tabletas con recubrimiento que es el caso de estas no hay un límite máximo permitido, sin embargo para las tabletas sin recubrimiento la dureza aceptable está entre 6 y 9 Kp según la USP 39 por lo tanto las tabletas F que no presentan cubierta pelicular exceden este valor incumpliendo este criterio; además es importante mencionar que la muestra de las tabletas B y F no es estadísticamente representativa debido a que su coeficiente de variación supera el 5%.

Los resultados obtenidos para el ensayo de dureza de indican en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Dureza de tabletas de metformina de 850 mg. Cada resultado expresa el promedio de 6 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial											
	A		B		C		D		E		F	
D (Kp)	26,39		18,29		25,21		24,08		28,41		13,35	
Ds	0,61	✓	1,27	✓	1,37	✓	1,06	✓	1,33	✓	1,45	X
%CV	2,32		6,93		5,43		4,42		4,69		10,91	

N° de determinaciones por laboratorio farmacéutico= 6; D= dureza; DV= desviación estándar; CV= coeficiente de variación; ✓ = cumple; X= no cumple.



3.1.4. Friabilidad:

Considerándose la friabilidad máxima permitida por la USP 39 del 1% para formulaciones sólidas orales, se puede ver en la **Tabla 6** que todas las tabletas cumplen con este parámetro.

Tabla 6. Friabilidad de tabletas de metformina de 850 mg. Cada resultado expresa el promedio de 10 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial											
	A		B		C		D		E		F	
F	0%	✓	0%	✓	0%	✓	0,2%	✓	0,10%	✓	0,51%	✓

F= friabilidad; ✓ = cumple

3.1.5. Uniformidad de contenido:

Con el desarrollo del test de uniformidad de contenido se determinó que todas las tabletas a excepción de las pertenecientes al laboratorio B cumplieron con la normativa establecida en la USP 39; la cual sugiere que el valor de aceptación de 10 tabletas es $\leq 15\%$; y que el valor de aceptación de 30 tabletas es $\leq 25\%$.



En la **Tabla 7** se indican los resultados para esta prueba.

Tabla 7. Uniformidad de contenido de tabletas de metformina de 850 mg. Cada resultado expresa el promedio de 10 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial											
	A		B Δ		C		D		E		F	
Peso (mg)	902,99		1138, 30		980,7		901,13		910,91		980,61	
Ds	8,23		9,803		14,89		5,52		7,81		9,59	
%CV	0,91		0,8612		1,52		0,61		0,86		0,98	
% de PA	94,14		74,68		86,69		94,33		93,32		86,69	
Ds	0,86		0,64		1,32		0,58		0,80		0,85	
%CV	0,91		0,86		1,52		0,61		0,86		0,98	
AV	6,4	✓	25,10	X	14,97	✓	6,55	✓	7,12	✓	13,85	✓
	2											

Ds= desviación estándar; CV= coeficiente de variación; AV= valor de aceptación; ✓ = cumple; X= no cumple; Δ = 30 tabletas analizadas por no cumplir con el primer valor de aceptación.

3.1.6. Tiempo de disgregación:

Para el tiempo de disgregación, se consideró en base a la USP 39 que el 100% de las tabletas se debe desintegrarse en un tiempo máximo de 30 minutos.



En la **Tabla 8** podemos observar que todas las tabletas cumplieron con esta prueba.

Tabla 8. Tiempo de disgregación de tabletas de metformina de 850 mg. Cada resultado expresa el promedio de 6 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial											
	A		B		C		D		E		F	
Tiempo de disgregación (minutos)	6:41	✓	8:10	✓	8:00	✓	9:15	✓	8:46	✓	6:30	✓

Número de determinaciones por laboratorio farmacéutico=6; ✓ = cumple.

3.1.7. Disolución:

El ensayo de disolución nos permitió visualizar la cantidad de principio activo liberado durante un período de tiempo determinado; siendo esta la prueba de mayor importancia. Los criterios de aceptabilidad aplicados como lo dice la USP 39, indican que a los 30 minutos debe haberse liberado más del 75% del principio activo; basándonos en esta consideración todas las tabletas se tomaron como aceptables como se puede verificar en la **Tabla 9**.



Tabla 9. Ensayo de disolución de tabletas de metformina de 850mg de diferentes casas farmacéuticas en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8. Cada resultado representa el promedio de 6 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial											
	A		B		C		D		E		F	
QT												
(%)	87,30	✓	85,92	✓	90,26	✓	86,65	✓	84,28	✓	77,99	✓

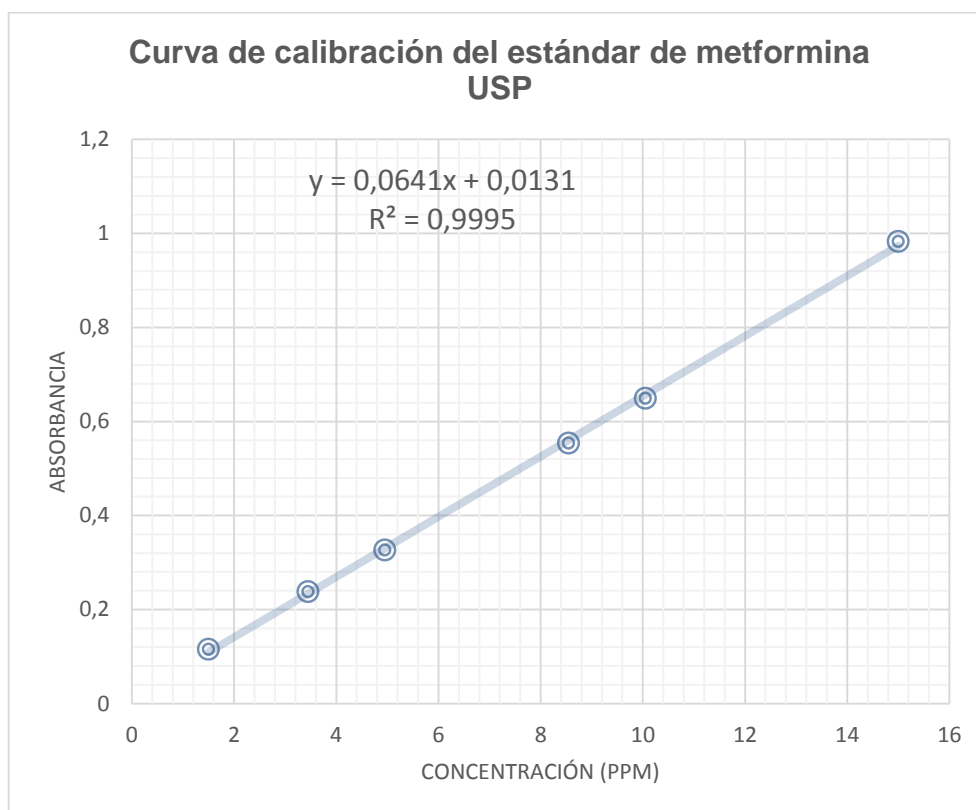
QT= % de metformina liberado a los 30 minutos; ✓ = cumple

Además para el ensayo de disolución fue necesario realizar una curva de calibración con el estándar de metformina; en este caso se empleó un estándar USP con una pureza de 99,8%. Esto se realizó para conocer la concentración de las muestras en el tiempo dado.

La curva de calibración ejecutada y utilizada se indica en la **Figura 2**.

Figura 2. Curva de calibración del estándar de metformina USP en medio de disolución de búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.



3.2. PERFILES DE DISOLUCIÓN

La construcción de los perfiles de disolución se llevó a cabo bajo las mismas condiciones experimentales para las 6 casas farmacéuticas probadas, en base a lo especificado por la USP 39 y para determinar la concentración de las muestras en cada punto de muestreo se empleó la curva de calibración construida anteriormente con el estándar de metformina USP.



3.2.1. Porcentaje de metformina liberado y construcción de los perfiles de disolución:

El porcentaje de fármaco liberado por cada una de las tabletas de las diferentes marcas se muestra en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Porcentaje de metformina liberado en el perfil de disolución. En cada punto se muestra el promedio de 6 tabletas.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

TIEMPO	QT (%)					
	A	B	C	D	E	F
0	0	0	0	0	0	0
5	44,37	38,31	38,86	35,35	44,08	50,59
10	76,30	63,63	69,77	67,93	71,44	74,95
15	87,66	80,82	85,66	81,47	83,86	76,87
30	87,30	85,92	90,26	86,65	84,28	77,99
45	87,63	85,71	88,96	88,65	84,36	73,49
60	87,63	84,23	88,23	89,82	83,27	72,53
90	87,32	84,51	88,02	88,31	86,57	69,54
120	87,30	81,84	86,57	86,41	84,70	71,38

QT= % de metformina liberado a los 30 minutos

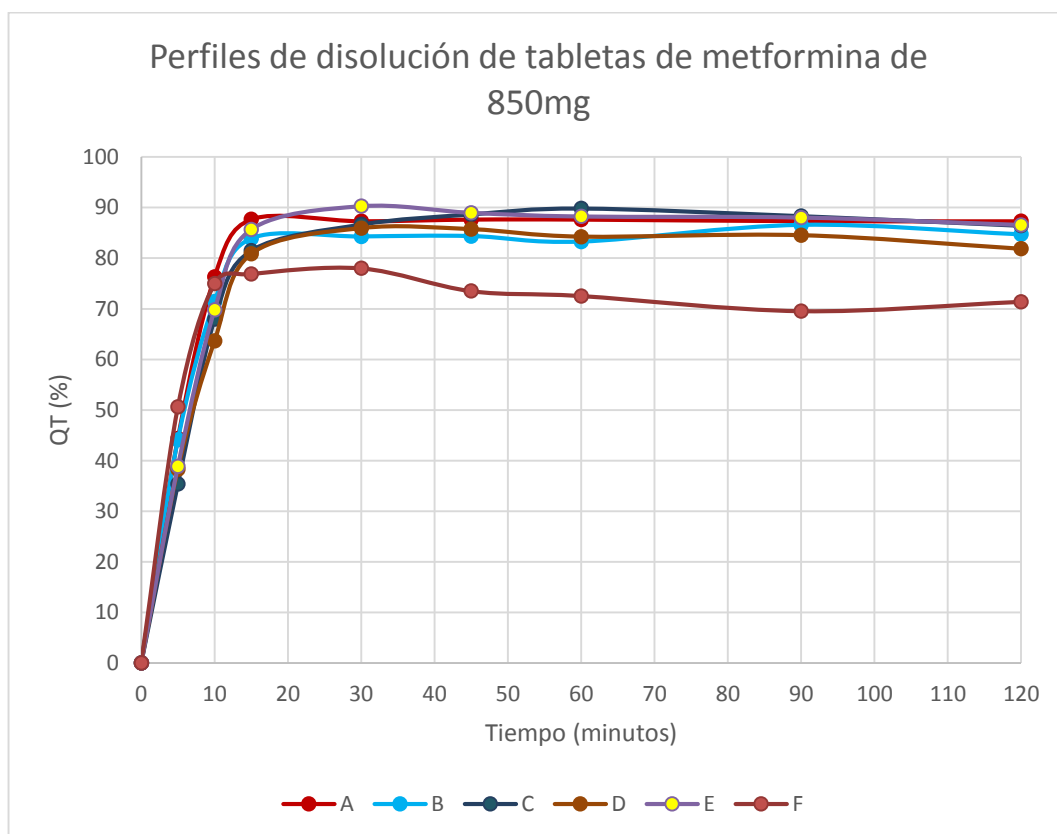
Los perfiles de disolución de las tabletas de metformina de 850mg de los diferentes laboratorios analizados se muestran a continuación:

Como se puede observar en la **Figura 3** los perfiles de las tabletas de diferentes laboratorios farmacéuticos tienen un comportamiento similar en las condiciones probadas, sin embargo el perfil de las tabletas pertenecientes al laboratorio F gráficamente evidencia un rendimiento menor al de las demás incluyendo al innovador.

Figura 3. Perfiles de disolución de tabletas de metformina clorhidrato de 850mg en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.

Cada punto representa el promedio de 6 unidades.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.



3.3. COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

3.3.1. Aplicación del método del modelo dependiente:

La aplicación de este método nos permitió visualizar a que modelo matemático se ajusta cada perfil de disolución, obteniéndose el menor valor de AIC para el modelo Korsmeyer-Peppas, por lo que se considera que la cinética de liberación del principio activo de estos medicamentos se ajusta a este modelo.



Los ajustes realizados para cada perfil con los diferentes modelos matemáticos se muestran en la **Tabla 11**.

Tabla 11. Ajuste de los perfiles de disolución a diferentes modelos matemáticos dependientes.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

Modelos dependientes	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial					
	A	B	C	D	E	F
	AIC					
Orden cero	00.080	00.079	00.079	00.080	00.080	00.079
Primer orden	00.070	00.068	00.069	00.070	00.069	00.074
Higuchi	00.072	00.071	00.070	00.071	00.071	00.073
Korsmeyer-Peppas	00.058	00.062	00.059	00.056	00.060	00.053
Hixson-Crowell	00.073	00.071	00.071	00.072	00.072	00.075

3.3.2. Aplicación del método del modelo independiente:

El enfoque de este método se basó en establecer un factor de similitud, f_2 , y un factor de diferencia, f_1 , entre los perfiles de los medicamentos genéricos en contraste con el del innovador A considerando que el perfil del medicamento genérico es semejante al del innovador cuando su valor de $f_2 \geq 50$ que es el criterio de mayor importancia establecido en la farmacopea USP 39; también se puede tomar en cuenta el factor de diferencia f_1 estableciendo que hay similitud de perfiles si este valor es ≤ 15 .

En la **Tabla 12** se indican los resultados obtenidos para este método evidenciándose que el perfil de las tabletas de metformina de 850 mg pertenecientes al laboratorio F no es similar al innovador.



Tabla 12. Factores de diferencia (f_1) y similitud (f_2) de los medicamentos genéricos en contraste con Glucofage® mediante el método del modelo independiente.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez, 2018.

M. Independiente	Laboratorio farmacéutico/nombre comercial									
	B		C		D		E		F	
f1	2,32	✓	2,47	✓	4,06	✓	0,78	✓	7,87	✓
f2	73,68	✓	64,20	✓	60,67	✓	73,16	✓	44,78	X

✓ = cumple; X = no cumple.



DISCUSIÓN

De los resultados obtenidos para el ensayo de control de calidad dentro de características organolépticas se observó que las tabletas del laboratorio F presentaron un olor desagradable el cual va a generar un rechazo y el incumplimiento del tratamiento por parte de los pacientes como lo demostraron Pelletier y colaboradores en su estudio "Metformin stinks literally" publicado en la revista *Annals of Internal Medicine* en donde se evidenció que la principal causa por la que los pacientes no se adherían al tratamiento con metformina era debido al olor desagradable que este principio activo expedía; los sujetos en el estudio mencionaron que el olor de esta era nauseabundo describiéndolo como olor a "pescado muerto", por lo tanto en dicho estudio se consideró que la solución para este problema era una cubierta pelicular, característica de la que carecen las tabletas F en nuestro estudio que permita enmascarar el olor permitiendo una mejor aceptación por parte de los pacientes.

Además una consideración recalable en este ensayo es el aspecto general de las tabletas, ya que únicamente el producto innovador mostró un resultado óptimo en el 100% de las tabletas puestas a prueba demostrando así la calidad que estas mantienen desde su manufactura hasta que llegan al paciente.

De acuerdo a los resultados obtenidos para características geométricas podemos afirmar que estos al enmarcarse dentro de las especificaciones han tenido un correcto procesamiento tecnológico como lo indica Martínez en su investigación acerca de la calidad de las tabletas.

En cuanto a los ensayos realizados para verificar el cumplimiento de las características mecánicas tenemos por un lado la dureza que para las tabletas con recubrimiento: A, B, C, D, E no existe un límite máximo de K_p por lo tanto no habría problemas relacionados con este parámetro; en cambio en la tabletas F que no tienen recubrimiento pelicular la dureza máxima permitida es 9 K_p ya que son tabletas no recubiertas, sin embargo estas exceden este valor incumpliendo los criterios establecidos por la USP 39, esto como lo mencionan Fonseca y Garzón en su estudio acerca del efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de la calidad

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



de tabletas de liberación inmediata va a deberse a la fuerza de compresión ya que este es el factor dominante existiendo una relación directamente proporcional entre la dureza y la fuerza de compresión, este exceso de fuerza de compresión además causa efectos de laminación y decapado lo que también afectaría friabilidad, tiempo de desintegración y perfil de disolución como se corroboró con nuestro estudio ya que las tabletas mencionadas son las que tuvieron mayor friabilidad, menor tiempo de disgregación y cuyo perfil de disolución no es equivalente al medicamento innovador de acuerdo con el factor f_2 . En esta prueba además las tabletas B y F tuvieron un CV mayor a 5%, entonces la muestra de tabletas tomadas no se considera como estadísticamente significativa, por lo tanto los resultados obtenidos se deben a las tabletas elegidas para el ensayo y no a todo el lote de tabletas analizado.

En el ensayo de friabilidad todas las tabletas cumplieron con el límite establecido (< 1%) con esto se garantiza que las tabletas guardan su integridad a pesar de los posibles riesgos que pueden acontecer durante los diferentes procesos a los que es sometido desde su manufactura hasta la administración al paciente.

Para el análisis de uniformidad de contenido se encontró que las tabletas B de entre los 6 laboratorios farmacéuticos analizados no cumplen con este parámetro, indicando una variabilidad significativa en el proceso de manufactura; además debido a que esta prueba es una medida de la homogeneidad del producto y como se demostró posteriormente con el ensayo de disolución, estas tabletas si contienen la cantidad de principio activo declarada, se determinó que esta cantidad de principio activo no está distribuida equitativamente en la forma farmacéutica por lo tanto no se puede garantizar que al dividir la tableta en dos partes iguales cada una de las mitades tengan la misma cantidad de principio activo.

Además el control de calidad el estudio abarcó parámetros biofarmacéuticos de los cuales con respecto al tiempo de desintegración todas las tabletas analizadas de las 6 casas comerciales cumplieron con la normativa establecida por la USP 39 lo que sugiere que la velocidad de liberación de principio activo así como su absorción no se ve afectada (Gregory et al., 2015).

Por otro lado la prueba de disolución *in vitro* fundamenta su importancia y utilidad como fuente de comparación de biodisponibilidad entre fármacos en el sistema de

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



clasificación biofarmacéutico, el cuál como fue demostrado en La Universidad Nacional de Colombia en el Departamento de Farmacia por Y. Baena y L. Ponce está lo suficientemente validado con un sólido marco científico, que permite modificar la perspectiva respecto a la biodisponibilidad de fármacos desde la cuantificación de estos en el torrente sanguíneo y el proceso necesario para que este sea absorbido hacia un enfoque que considera la solubilidad y la permeabilidad como los factores determinantes de la absorción y de esa manera extrapolar en ciertos casos los ensayos *in vitro* al comportamiento del fármaco *in vivo*; como en nuestro estudio todos cumplieron con el criterio establecido por la USP 39 para esta prueba podemos decir que los medicamentos analizados liberan la cantidad esperada de principio activo, sin embargo no podemos asegurar que los genéricos sean iguales al innovador sin antes construir un perfil de disolución (Baena & D'León, 2008).

Los ensayos de disolución que constituyen la prueba determinante para definir si existe o no equivalencia farmacéutica *in vitro* fueron realizados bajo las mismas condiciones tanto para el medicamento innovador como para los genéricos con el fin de evitar sesgos. Con los resultados obtenidos en el presente estudio evidenciamos que solo uno de los genéricos probados (tabletas F) en base a f2 no es equivalente al innovador.

La falta de estudios de control de calidad y equivalencia farmacéutica a nivel de Latinoamérica se ve con estudios de este tipo ya que Ecuador no es el único país con falta de estudios biofarmacéuticos que garanticen calidad, seguridad y eficacia de los fármacos que son dispensados y comercializados. El principio activo analizado fue metformina que como se ha mencionado anteriormente es un medicamento de alto impacto ya que es ampliamente utilizado para el tratamiento de distintas patologías de elevada prevalencia a nivel nacional e internacional por lo que la ineficacia terapéutica de esta conllevaría a varios problemas de salud (Pérez et al., 2013).

La falta de equivalencia farmacéutica con este principio activo se ha visto que también acontece en otros países latinoamericanos. Así lo demostraron Gracia, Hernández y Nájera en un estudio realizado en México en el año 2004, un estudio más reciente en este mismo país realizado por Carrillo, Morales y Alonso confirmó las inequivalencias

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



farmacéuticas con metformina, en Perú esta falencia con los genéricos para metformina fue demostrada por Ruíz en el año 2017, a nivel de Colombia este hecho fue confirmado por Pérez en el año 2013, en todos estos estudios al menos uno de los medicamentos probados no cumplió con los estándares especificados para considerarse un equivalente farmacéutico del innovador siendo este factor igualmente demostrado en esta investigación. Por otro lado, a nivel de Brasil se consideran 3 tipos de medicamentos: el innovador, el genérico y el similar siendo este último carente de estudios de bioequivalencia, pero igualmente comercializado y utilizado a nivel de este país. Es así que un estudio realizado con este mismo principio activo de un medicamento similar frente al innovador por Da Silva y Roney en el año 2016 probó que los perfiles de disolución de estos no eran semejantes y por lo tanto no eran intercambiables (Block, Schemling, Couto, Mourão, & Bresolin, 2008; Carrillo Puga, Morales Zapata, & Alonso Castro, 2016; Gracia, 2002; Pérez, 2013; VÁSQUEZ, BENÍTEZ, & MARTÍNEZ, 2004).

Además según la literatura revisada se han realizado también estudios *in vitro* relacionados con parámetros de control de calidad y perfiles de disolución en otros fármacos a nivel internacional demostrándose de igual manera inequivalencias farmacéuticas (Ospina, Melo, & PájaroBolívar, 2012).

La diferencia de perfiles de disolución demostrada en ciertos medicamentos genéricos se debe principalmente a cambios en su proceso de manufactura de un fabricante a otro y de los excipientes utilizados, así lo demostró L. Block, L. Schemling, A. Couto, S. Mourao y T Bresolin en su investigación realizada en el año 2008 en donde demostraron que los perfiles de disolución variaban con el innovador de acuerdo a la diversidad de aglutinantes que utilizaban haciendo incluso que una de las formulaciones resulte un no equivalente terapéutico del innovador (Block et al., 2008).



CAPITULO IV

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

- Al finalizar el presente estudio, con la comparación de los perfiles de disolución en base al factor de similitud f_2 como lo establece la USP 39, se concluye que el perfil de disolución de las tabletas F no es semejante al innovador ya que su f_2 es de 44, 78; por lo tanto solo 4 de los 5 grupos de medicamentos genéricos analizados de tabletas de metformina clorhidrato de 850 mg son equivalentes farmacéuticos con su innovador.
- Además se llegó a la conclusión de que la mayoría de tabletas analizadas cumplen los criterios de calidad con excepción de las tabletas F en las cuales es evidente la falta de un recubrimiento pelicular que enmascare el olor típico de la metformina, además estas mismas tabletas superan el límite de dureza establecido teniendo un valor de 13,35 Kp; por otro lado las tabletas B no garantizan que el principio activo se encuentre distribuido uniformemente en cada tableta ya que su AV al analizar 30 tabletas fue mayor al 25 %.
- Para conocer la cinética de liberación se emplearon modelos matemáticos del método dependiente, determinándose que el ajuste cinético en base al menor error mostró que todas se ajustaban de mejor manera al modelo de Korsmeyer y Peppas.



RECOMENDACIONES

- Para este tipo de estudio se recomienda trabajar con el mayor número de marcas comerciales de un determinado medicamento disponible en el país para tener datos y por lo tanto resultados útiles para toda la población que permitan tanto a pacientes como a profesionales de la salud utilizar la mejor opción existente en el mercado asegurando calidad, seguridad y eficacia de estos.
- Se recomienda realizar más estudios similares a este con la finalidad de corroborar, contrastar o refutar los resultados obtenidos en este ensayo.
- Por otra parte se recomienda realizar más estudios de este tipo con diferentes medicamentos de uso frecuente, y alto impacto a nivel nacional, con el objetivo de que en el país se encuentren disponibles únicamente medicamentos equivalentes farmacéuticamente a su respectivo innovador, con la meta de reducir fallas terapéuticas, disminuir costos y mejorar la calidad de vida de los usuarios.
- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia sanitaria (ARCSA) debe impulsar y promover este tipo de estudios para lograr una comercialización y dispensación de medicamentos que sean equivalentes farmacéuticos en el país; además debe brindar mayor información clara, objetiva, real y significativa y que se encuentre disponible a la población en general sobre los estudios clínicos y/o farmacéuticos que se hayan realizado.
- A nivel de universidades se debería considerar implementar un centro dedicado al desarrollo de estudios de bioequivalencia en donde los estudiantes además de adquirir experiencia en su campo profesional aporten al país información importante y relevante sobre la calidad y eficacia de los medicamentos.



- Finalmente se recomienda complementar este estudio, con un estudio *in vivo*, con la finalidad de observar la correlación entre los ensayos *in vitro* e *in vivo*, haciendo posible en el futuro la bioexención de este medicamento.



BIBLIOGRAFÍA

1. Andonangui, M. T. (2012). Disolución de medicamentos. from file:///C:/Users/Usuario/Downloads/Disoluci_n_de_medicamentos.pdf
2. Arellano, M. (2013). *Desarrollo y validación de un metodo de cuantificación de tacrolimus, cápsulas de 5 MG, por cromatografía de líquidos de alta resolución aplicado a perfiles de disolución.* (Químico Farmacéutico), Universidad Nacional Autónoma de México, México. Retrieved from https://www.zaragoza.unam.mx/portal/wp-content/Portal2015/Licenciaturas/qfb/tesis/tesis_arellano_ibanez.pdf
3. Baena, Y., & D'León, L. F. P. (2008). Importancia y fundamentación del sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista colombiana de ciencias químicas farmacéuticas*, 37, 1-15.
4. Bailey, C. J. (2017). Metformin: historical overview. *Springer link*, 60(9), 1566–1576. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z
5. Beringer, P., Felton, L., Gelone, S., Gennaro, A., Heendrickson, R., Abate, M., . . . Colaboradores. (2005). *Remington The science and Practice of Pharmacy* (D. troy Ed. 21 ed.). Philadelphia.
6. Blanco, R. (2017). Calidad en la Industria Farmacéutica. from <http://www.maculart.com/images/eventos/20170330-2-encuentro-nacional/presentaciones/6-AENOR-Calidad-en-la-Industria-Farmaceutica.pdf>



7. Block, L. C., Schemling, L. O., Couto, A. G., Mourão, S. C., & Bresolin, T. M. B. (2008). Pharmaceutical equivalence of metformin tablets with various binders. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, 29(1), 29-35.
8. Borjas, L. (2015). Pruebas básicas para el control de calidad de medicamentos. from <https://prezi.com/zprnbovreuw9/pruebas-basicas-para-el-contrl-de-calidad-de-productos-farma/>
9. Briceña, J. (2010). *Equivalencia de la Uniformidad de Conetnido de tres lotes de tabletas de piridoxina clorhidrato 50 mg.* (Bachiller en Farmacia y Bioquímica), Universidad Nacional de Trujillo, Lima- Perú. Retrieved from <http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/2513/Brice%C3%B1o%20Bo%C3%B1%C3%B3n%2c%20Julia%20Marianela.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
10. Carnago, E. M., Osorio, D. H. O., López, E. E. E., Sanín, J., Jiménez, N. Y., & Maya, E. A. L. (2015). Estudio de biodisponibilidad de metformina 850 mg tabletas de liberación inmediata. *Rev CES Med*, 29, 199-210.
11. Carrillo Puga, M. S., Morales Zapata, J. R., & Alonso Castro, Á. J. (2016). Estudio Comparativo De La Calidad De Tablet De Metformina De Patente Con Tablet De Metformina Intercambiables De Venta En La Ciudad De Guanajuato. *Revista de divulgación científica Jovenes en la ciencia*, 2(1), 145-149.
12. CENADIM. (2006). Bioequivalencia: Sistema de clasificación biofarmacéutico. *DIGEMID*, 2, 6.
13. Cook, H. J., Jáuregui, G. d. A., Carrasco, K. R., & Cruz, L. M. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f 2. *Revista Mexicana De Ciencias Farmacéuticas*, 5.



14. Costa, P., & Sousa, J. M. (2001). Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 13, 123-133.
15. Chasi, M. (2017). *Influencia de las condiciones de almacenamiento en la calidad y en los perfiles de disolución de tabletas de metformina*. (Químico farmacéutico), UNIVERSIDAD CENTRAL DEL ECUADOR, QUITO. Retrieved from <https://www.google.com.ec/search?q=traductor&oq=traductor&aqs=chrome..69i57j69i61j0l4.1458j0j7&sourceid=chrome&ie=UTF-8> Repositorio Digital Universidad Central del Ecuador database.
16. Fonseca, J. C., & López, P. G. (2017). Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Revista colombiana de ciencias químicas farmacéuticas*, 46(2), 235-255.
17. Gracia, S. (2002). *Comparacion De Perfiles De Disolucion Db Tabletass De Patente Y Genericas De Tolbutamida Y De Productos Oomeroales De Metformina*. (Maestria En Ciencias Conespecialidad En Quimica Analitica), Universidad de Nuevo León, México
18. Gregory, A., Fahad, A., Abdullah, A., Shaukat, A., Graham, B., Goldfarb, D., & colaboradores, y. (2015). *FARMACOPEA DE LOS ESTADOS UNIDOS USP 39* (39 ed. Vol. 39). Estados Unidos.
19. Hernández, G., Moreno, A., Porras, A., & Zaragoza, C. (2011). *Tratado de Medicina Farmaceutica* (E. M. Panamericana Ed.). Madrid.
20. Kumar, P. (2016). Quality assurance, quality control. from http://www.assochem.org/upload/event/recent/event_1197/Session_1_QA-and-QC-in-Pharma-Mr-Pradipta-Sahoo-Cipla.pdf



21. López, E. P., Alfaro, K. M., Hernández, A. R., & Vargas, A. V. (2013). Prueba comparativa de uniformidad de contenido en tabletas de teofilina (150 mg/tab) de dos casas farmacéuticas en Costa Rica. *Tecnología en Marcha*, 27(2), 51-57.
22. Martínez, M. G. C., Anaya, V. C., Aguilar, A. O., & Gutiérrez, S. A. G. (2014). La metformina y sus aplicaciones actuales en la clínica. *Med Int Méx*, 30, 562-574.
23. Mata, M. (2008). Metformina y Diabetes Mellitus Tipo II. *Formación continuada*, 3, 153.
24. Moreno, M. I. (2016). *Optimización y mejora en la evaluación y análisis de los estudios de bioequivalencia*. (Doctor por la Universidad Autónoma de Madrid Tesis), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid. Retrieved from https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/674495/moreno_arza_maria_isabel.pdf?sequence=1&isAllowed=y
25. Navarro, G., & Cabral, P. (2009). Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril. *Revista colombiana de ciencias químicas farmacéuticas*, 38, 12.
26. OPS. (2011). Guía para la implementación de estrategias de medicamentos genéricos en los países de américa latina y el caribe como mecanismo para mejorar el acceso a medicamentos.
27. Ospina, L. A. F., Melo, G. E. M., & PájaroBolívar, I. B. (2012). Estudio biofarmacéutico comparativo de marcas comerciales de tabletas de ciprofloxacino disponibles en el mercado colombiano. *SciELO Rev de salud pública*, 14(4695-709).
28. Pelletier, A. L., Butler, A. M., Gillies, R. A., & May, J. R. (2010). Metformin Stinks, Literally. *Ann Intern Med*, 152(4), 267-268. doi: 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00023



29. Pérez, M. (2013). *Estudio de bioequivalencia in vitro de dos formas farmacéuticas perorales multifuente de liberación inmediata con metformina como principio activo*. (Magister en Ciencias Farmacéuticas), Universidad Nacional de Colombia, Bogota Colombia.
30. Pérez, M., Orobio, Y., & Baena, Y. (2013). Estudio comparativo de liberación in vitro de metformina, apartir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. *Revista colombiana de ciencias químicas farmacéuticas*, 42, 189.
31. Polio, C. (2014). Perfiles de disolución. from <https://prezi.com/jjs8mub8jqas/perfiles-de-disolucion/>
32. Redondo, L. (2015). *Estudios de equivalencia in vitro de formulaciones genéricas* (Químico farmacéutico), Universidad Complutense, Madrid. Retrieved from <http://147.96.70.122/Web/TFG/TFG/Memoria/LAURA%20REDONDO%20FLOR EZ.pdf>
33. Saavedra, I., Iturriaga, V., Ávila, L., & Quiñones, L. (2011). Estudios de bioexención (in vitro) para establecer equivalencia de medicamentos. *Cuad Méd Soc (Chile)*, 51, 66-79.
34. Sandi, B. (2018). Control de calidad de medicamentos. Formas farmacéuticas sólidas orales. from <https://translate.google.com/?hl=es#en/es/publisher>
35. Segura, L. A. (2017). Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. *Revista Pensamiento actual*, 17, 13.



36. TERÁN, M. E. M. (2010). *Estudio comparativo de la calidad de tabletas de ciprofloxacino que se comercializan en México*. (maestría en ciencias con Orientación en Farmacia), Universidad Autónoma de Nuevo León, México. Retrieved from <http://eprints.uanl.mx/2189/1/1080190953.pdf>
37. Vásquez, S. L. G., Benítez, M. A. H., & Martínez, B. N. (2004). Comparación de la Calidad de Tabletas de Patente, Genéricas y Elaboradas para el Sector Salud para Control de Diabetes. *Ciencia Uanl*, II(2), 184-189.
38. Vila, J. L. (2001). *Tecnología Farmacéutica II* (J. L. Lastres Ed. Vol. II).
39. Viseras, M. T. (2008). *Desarrollo Galénico de preparados obtenidos por interacción del ácido 5- amino salicílico con Halloysita*. (Tesis doctoral), Universidad de Granada, España. Retrieved from <http://0-hera.ugr.es.adrastea.ugr.es/tesisugr/17612718.pdf>
40. WHO. (2018). Quality control. from http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/quality_assurance/control/en/



ANEXOS

ANEXO 1

ANÁLISIS DE CARACTERÍSTICAS GENERALES: LOTE, FECHA DE ELABORACIÓN, FECHA DE CADUCIDAD, REGISTRO SANITARIO, PRESENTACIÓN.

Elaborado por: Paola Encalada & Sofía Sánchez

Nombre comercial /Laboratorio farmacéutico	Glucophage®	Metformina 850mg	Glucocid®	Metformina 850mg	Metformina 850mg	Metformina 850mg
Concentración	850mg	850mg	850mg	850mg	850mg	850mg
Lote	M73074	170803	17KB0229	7P3259B	BT170701 3A	280117
Fecha de elaboración	Junio de 2017	Agosto de 2017	Febrero de 2017	Octubre de 2017	Julio de 2017	Enero de 2017
Fecha de expiración	Mayo de 2019	Agosto de 2018	Febrero de 2020	Octubre 2019	Junio de 2019	Diciembre de 2019
Registro sanitario	22221-1-02-05	03757-MAN-07-05	02186-MAC-09-02	GBE-0507-10-04	2012-MEE-0416	697-MEE-0115
Presentación	60 tabletas por caja	30 tabletas por caja	30 tabletas por caja	30 tabletas por caja	30 tabletas por caja	30 tabletas por caja





ANEXO 2

VARIABLES INDEPENDIENTES Y DEPENDIENTES

Variables Independientes

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
Lotes	Grupo de medicamentos con características iguales	Número de lote	Código de lote indicado en la caja.
Casa comercial de las tabletas de metformina.	Marcas que usan los laboratorios farmacéuticos que producen y comercializan estas tabletas	Nombre de la casa comercial	Laboratorio farmacéutico fabricante.

Variables Dependientes

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
% de disolución acumulado de metformina.	Es la cantidad de metformina presente en la disolución	No menos del 85% de principio activo se disuelve al cabo de 30 minutos.	mg de metformina calculados, presentes en la disolución.
Disgregación	Es el tiempo en que el sólido oral se desintegra en un medio acuoso	En máximo 30 minutos las 6 tabletas deben haberse desintegrado completamente. Si no se cumple, se	Unidad de tiempo en que se desintegren las tabletas

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



		prueban 18 tabletas, de las cuales no menos de 16 tabletas se deben haber desintegrado dentro de 30 minutos.	
Uniformidad de contenido	Determina si los contenidos individuales de principio activo están dentro de los límites permitidos respecto al contenido marcado en la etiqueta	El porcentaje de variación del peso de 10 tabletas debe ser menor o igual al 15%; caso contrario se prueban 30 tabletas y el porcentaje de variación del peso de estas, no debe ser al 25%.	% de variación de peso (valor de aceptación)
Friabilidad	Es la capacidad de los sólidos orales de resistir a la abrasión tras pasar por diferentes esfuerzos mecánicos	La pérdida de peso tras el ensayo no debe ser mayor al 1%	Porcentaje (%)
Dureza	Es la fuerza requerida para causar daño en los sólidos orales, por ejemplo su ruptura, en un plano específico	La fuerza requerida para provocar la ruptura de las tabletas debe estar comprendida entre 6-9 kilopondios.	Kilopondios
Factor de similitud (f2)	Es la transformación logarítmica de la sumatoria del error al cuadrado de las	Se considera aceptable cuando el resultado obtenido está entre los	Valor del factor de similitud

Autores: Ruth Paola Encalada Neira & Sofía Valeria Sánchez Mejía



	diferencias entre el medicamento genérico y el	valores de 50 y 100	
Factor de diferencia (f1)	Es el porcentaje de error entre las diferentes curvas (Curva del medicamento genérico - Curva del medicamento innovador) en cada punto de muestreo.	Se considera aceptable cuando el resultado obtenido está entre los valores de 0 y 15.	Valor del factor de diferencia
Modelos dependientes de ajuste de perfiles	Son los diferentes modelos de cinética de liberación a los cuales pueden ajustarse los fármacos.	De los modelos probados, se considera que el fármaco se ajusta mejor al modelo que muestre el menor AIC	Modelos de: -Orden cero. -Primer orden. -Higuchi. -Korsmeyer y Peppas. -Hixson y Crowell.



ANEXO 3

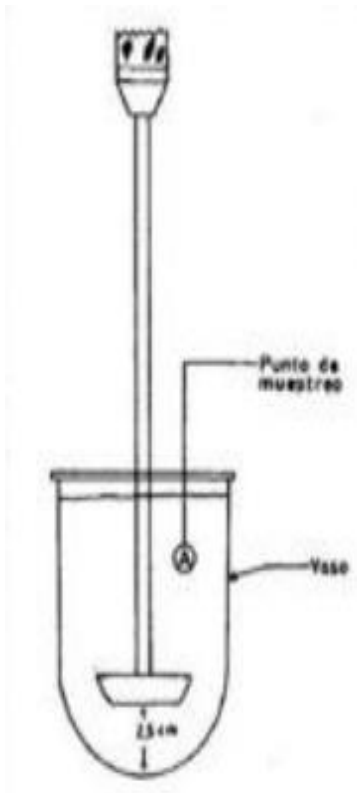
DESCRIPCIÓN DEL EQUIPO 2 EMPLEADO PARA EL ENSAYO DE DISOLUCIÓN

Aparato 2.- Se conoce también como equipo de paletas y consta de:

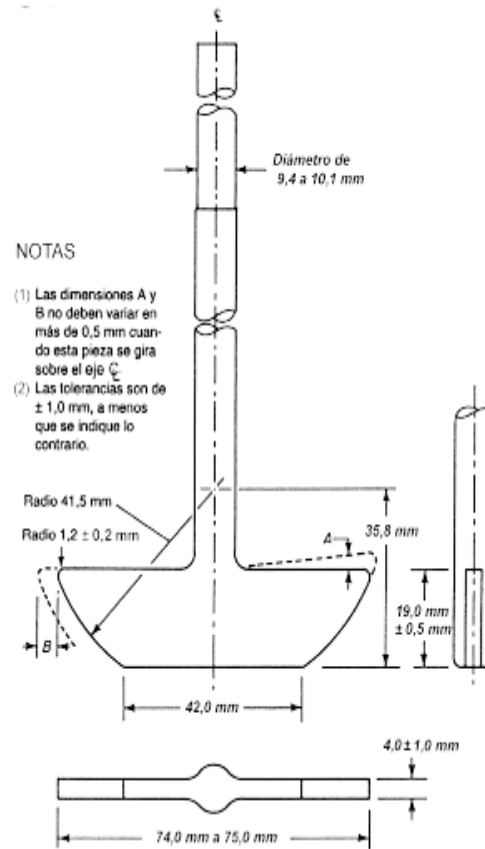
- Baño termorregulador.- Cuya función es mantener la temperatura del medio de disolución empleado la cuál según la USP debe mantenerse a 37 ± 5 °C (Andonangui, 2012; Chasi, 2017; Gregory et al., 2015).
- Vasos de disolución.- En general son de 6 a 8 vasos con capacidad de almacenar hasta 1 litro del medio de disolución (Andonangui, 2012; Chasi, 2017; Gregory et al., 2015).
- Paletas metálicas recubiertas por un polímero fluorocarbonado- Son de 6 a 8 dependiendo del número de vasos que disponga el equipo, con un diámetro entre 74 y 75 mm y un altura de 19 mm, estos son muy importantes ya que participan en el proceso de agitación; además es necesario considerar que estas deben estar sumergidas dentro del medio de disolución a una distancia de 2,5 cm del fondo del vaso (Andonangui, 2012; Chasi, 2017; Gregory et al., 2015).
- Panel de control.- Permite manejar las condiciones del ensayo, es decir permite introducir los requisitos con los cuales se va a trabajar en el ensayo de disolución *in vitro* siendo estas: velocidad de agitación, tiempo de disolución, temperatura (Andonangui, 2012; Chasi, 2017; Gregory et al., 2015)

A continuación se indica el aparato 2 para el ensayo de disolución (equipo de paletas)

A



B



A) Vaso de disolución y paleta metálica. B) Características de la paleta de disolución (Andonangui, 2012; Chasi, 2017)

ANEXO 4

CALIBRACIÓN DEL EQUIPO DISOLUTOR VANKEL 6000®

Informe de calibración

Disolutor. Aparato 2

El presente certificado se emite a petición de Sofía Valeria Sánchez Mejía y Ruth Paola Encalada Neira, estudiantes de la Universidad de Cuenca.

Descripción del instrumento a prueba

Instrumento	Disolutor	N° de serie	103286
Marca	Vankel	Ubicación del instrumento	ESPOCH
Modelo	6000		

Calibración mecánica

Variable	Máximo permitido	Observaciones
Balaceo de los vástagos	Nulo	Medición de movimiento oscilatorio a la altura donde empieza la paleta
Centrado de agitadores	± 2.00 mm de cualquier punto del eje de la vertical	Posición y estado del perno colocado de fábrica
Medida de profundidad	$25\text{mm} \pm 2\text{mm}$	Distancia entre el fondo del vaso y la parte inferior de la paleta
Velocidad de los dispositivos de agitación	$\pm 4\%$ respecto a la monografía	Empiezo de tacómetro
Espesor de la paleta	$4.00\text{mm} \pm 1\text{mm}$	En forma de sección de un círculo
Alto de la paleta	$19\text{mm} \pm 0.5\text{mm}$	
Radio	$41.5\text{mm} \pm 1\text{mm}$	

Resultados

Característica a medir	Balaceo de los vástagos	Centrado de agitadores	Medida de profundidad	Velocidad de los dispositivos de agitación	Espesor de la paleta	Alto de la paleta	Radio
Especificación	Nulo	± 2.00 mm de cualquier punto del eje de la vertical	$25\text{mm} \pm 2\text{mm}$	$\pm 4\%$ respecto a la monografía	$4.00\text{mm} \pm 1\text{mm}$	$19\text{mm} \pm 0.5\text{mm}$	$41.5\text{mm} \pm 1\text{mm}$
1	-	1.00mm	25.00mm	75 rpm	4.00mm	19.00mm	41.5mm
2	-	1.00mm	25.00mm	75 rpm	4.00mm	19.00mm	41.5mm
3	-	1.00mm	25.00mm	75 rpm	4.00mm	19.00mm	41.5mm
4	-	1.00mm	25.00mm	75 rpm	4.00mm	19.00mm	41.5mm
5	-	1.00mm	25.00mm	75 rpm	4.00mm	19.00mm	41.5mm
6	-	1.00mm	25.00mm	75 rpm	4.00mm	19.00mm	41.5mm

Fecha de calibración: 10 de mayo del 2018

Realizado por:

Dr. Diego Vinueza



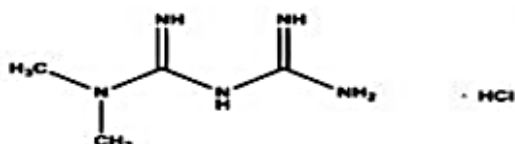
ANEXO 5

CERTIFICADO DEL ESTÁNDAR DE METFORMINA USP



USP Certificate

Metformin Hydrochloride LOT J0L465



Molecular Formula

C₄H₁₁N₅ · HCl

Molecular Weight

165.62

CAS Number

1115-70-4

LABEL TEXT

USP REFERENCE STANDARD
METFORMIN HYDROCHLORIDE 290 mg
Warning: Contains 1,1-dimethylbiguanine hydrochloride. Contains eye irritants.

Do not use. For quantitative applications, use a value of 0.999 mg of metformin hydrochloride per mg of material on the label as a basis. Keep container tightly closed. Store in a refrigerator. Keep away from light.

USP 1181, National Pure, Rockville, MD 41-37-02-008
Cat No. 1181-010
www.usp.com

Metformin hydrochloride USP Reference Standard. Contains 1,1-dimethylbiguanine hydrochloride. Contains eye irritants. For quantitative applications, use a value of 0.999 mg of metformin hydrochloride per mg of material on the label as a basis. Keep container tightly closed. Store in a refrigerator. Keep away from light.

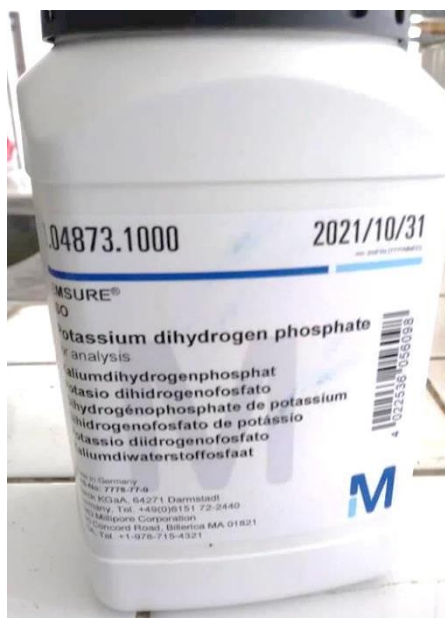
Jeri L. Joth
Quality Assurance

ANEXO 6

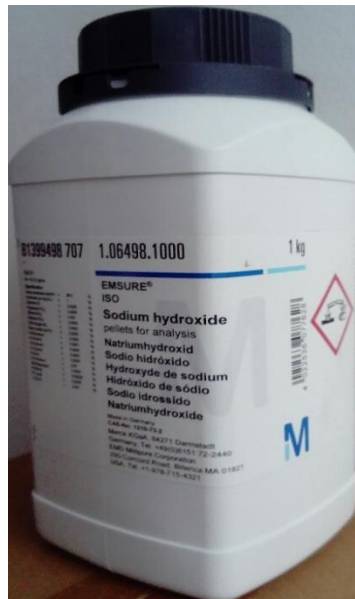
PREPARACIÓN DEL MEDIO DE DISOLUCIÓN

Para preparar el medio de disolución se utilizó:

- Fosfato monobásico de potasio Merck®



- Hidróxido de sodio Merck®

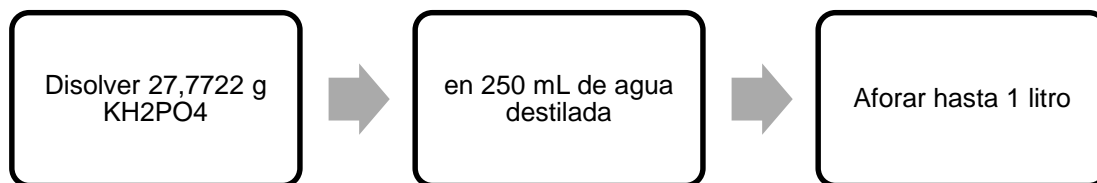


- Agua destilada

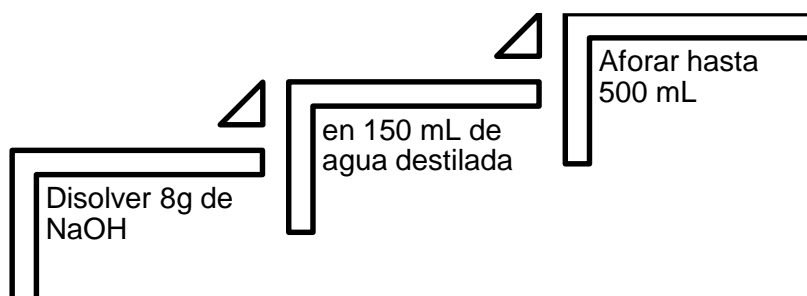


Esquema de preparación del 1 Litro buffer de fosfato a pH 6.8

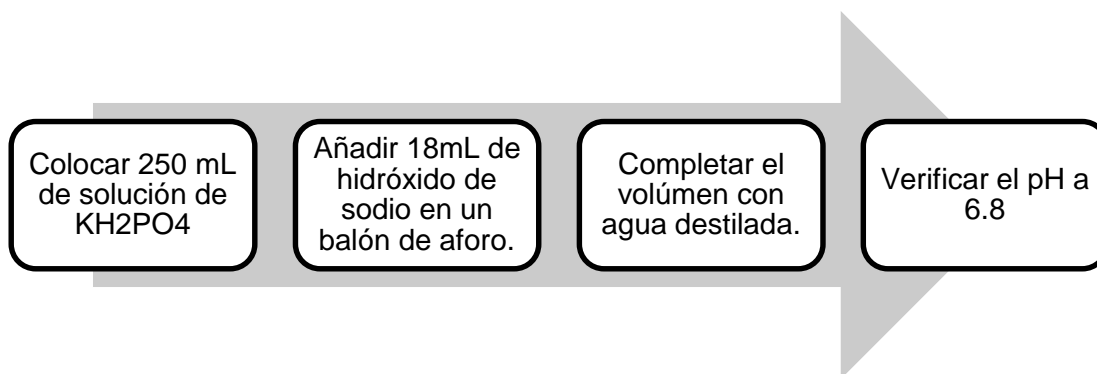
1. Fosfato monobásico de potasio KH_2PO_4 0.2 M



2. Hidróxido de sodio 0. 2 M



3. Mezclar las soluciones preparadas anteriormente





ANEXO 7

IMÁGENES

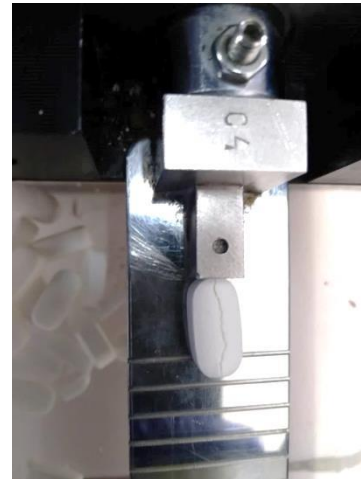
Análisis de características organolépticas



Análisis de características geométricas



Ensayo de dureza



Ensayo de desintegración



Ensayo de disolución

