



ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN
VITRO DE METFORMINA CLORHIDRATO (500 mg) EN
FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE A GLUCOFAGE ®**

Trabajo de Integración Curricular

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO

AUTOR: CARLOS DANIEL DÁVILA HERNÁNDEZ

DIRECTORA: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA M.sc

Riobamba – Ecuador

2022

©2022, Carlos Daniel Dávila Hernández

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, CARLOS DANIEL DÁVILA HERNÁNDEZ, declaro que el presente Trabajo de Integración Curricular es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Integración Curricular; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 31 de mayo de 2022.

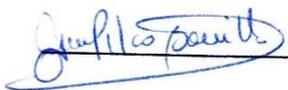


Carlos Daniel Dávila Hernández

C.I: 180476317-3

ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA

El Tribunal del Trabajo de Integración Curricular certifica que: El Trabajo de Integración Curricular: Tipo: Trabajo Experimental, **EVALUACIÓN DE LA EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO DE METFORMINA CLORHIDRATO (500 mg) EN FÁRMACOS GENÉRICOS FRENTE A GLUCOFAGE ®**, realizado por el señor: **CARLOS DANIEL DÁVILA HERNÁNDEZ**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Trabajo de Integración Curricular, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal autoriza su presentación.

	FIRMA	FECHA
Dra. Margarita del Carmen Cárdenas Badillo, M.Sc. PRESIDENTE DEL TRIBUNAL		2022 – 05 – 31
BQF. Diego Renato Vinueza Tapia, M.Sc DIRECTOR DEL TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR		2022 – 05 – 31
BQF. Gisela Alexandra Pilco Bonilla, M.Sc. MIEMBRO DEL TRIBUNAL		2022 – 05 – 31

DEDICATORIA

A Dios por guiarme a lo largo de este camino por ser mi esperanza y anhelo, quien me acompaña y me guía a ser un mejor ser humano cada día. A mis padres Carlos y Mireya quienes han sido mis pilares fundamentales en mi formación profesional que han sabido formarme con buenos hábitos y valores y han sido mi apoyo incondicional en los todos los momentos de mi vida, tanto buenos como malos. A mis hermanos Nathaly y Dario quienes han estado presentes apoyándome y escuchándome cuando lo necesitaba, por la compañía que siempre me han dado. A mi novia Gabriela quien ha sido la persona que me ha motivado todos los días por seguir adelante y ser mejor, por brindarme su amor incondicional en esta etapa tan importante de mi vida. A todos mis amigos y seres queridos quienes sin esperar nada a cambio compartieron sus conocimientos, alegrías y tristezas y me han acompañado en todo este recorrido. “La determinación y la voluntad impulsan el ser hacia los objetivos”.

Daniel

AGRADECIMIENTO

Primero agradecer a Dios, por darme salud, vida y la sabiduría necesaria para culminar este proyecto. A mis padres por ser mi apoyo moral, económico y emocional, por brindarme esa confianza y creer en mí para culminar con éxitos esta hermosa carrera. A mi novia que ha sido mi mejor amiga y mi confidente a lo largo de mi carrera, con quién compartí muchos momentos, me dio su amor y su apoyo para continuar esforzándome cada día. De manera especial a mi tutor de tesis BQF. Diego Vinueza por todo el apoyo y conocimientos brindados a lo largo de mi carrera estudiantil que sirvieron para la realización de este proyecto de investigación; además a la BQF. Gisela Pilco, por su disposición, guía y ayuda para llevar a cabo dicho proyecto. A la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo por darme la oportunidad de enseñarme en sus aulas y después de muchos años de esfuerzos, sacrificios y dedicación poder convertirme en un excelente profesional.

Daniel

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	x
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xi
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	xii
RESUMEN.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
INTRODUCCIÓN.....	1

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL.....	4
1.1. Antecedentes.....	4
1.2. Bases Teóricas.....	4
1.2.1. Diabetes Mellitus.....	4
1.2.2. Tipos de Diabetes Mellitus.....	5
1.2.2.1. Diabetes Mellitus tipo I.....	5
1.2.2.2. Diabetes Mellitus tipo II.....	5
1.2.3. Metformina Clorhidrato.....	5
1.2.3.1. Farmacocinética.....	6
1.2.3.2. Farmacodinámica.....	6
1.2.3.3. Posología.....	7
1.2.4. Equivalencia Farmacéutica.....	7
1.2.4.1. Medicamento equivalente farmacéutico.....	7
1.2.4.2. Medicamento alternativo farmacéutica.....	7
1.2.4.3. Medicamento comercial.....	8
1.2.4.4. Medicamento genérico.....	8
1.2.5. Evaluación de calidad en Comprimidos.....	8
1.2.5.1. Control de calidad en los medicamentos.....	8
1.2.5.2. Control de calidad en los medicamentos.....	9
1.2.5.3. Características geométricas.....	9
1.2.5.4. Características organolépticas.....	9
1.2.5.5. Características de posología.....	9
1.2.5.6. Características mecánicas.....	9
1.2.5.7. Características mecánicas.....	10

1.2.6.	<i>Perfil de disolución</i>	10
1.2.7.	<i>Confrontación de perfiles de disolución</i>	11
1.2.7.1.	<i>Herramienta DD-Solver</i>	11
1.2.7.2.	<i>Modelo independiente</i>	11
1.2.7.3.	<i>Modelo independiente</i>	12

CAPÍTULO II

2.	MARCO METODOLÓGICO	14
2.1.	Tipo y diseño de la investigación	14
2.2.	Población de estudio y/o tamaño de la muestra y/o método de muestreo	14
2.2.1.	<i>Métodos de recolección de datos</i>	14
2.2.2.	<i>Criterios de Inclusión</i>	15
2.2.3.	<i>Criterios de Exclusión</i>	15
2.3.	Métodos, técnicas e instrumentos	15
2.3.1.	<i>Método</i>	15
2.3.1.1.	<i>Control de calidad</i>	15
2.3.1.2.	<i>Características organolépticas</i>	15
2.3.1.3.	<i>Características geométricas</i>	16
2.3.1.4.	<i>Disgregación</i>	16
2.3.1.5.	<i>Uniformidad de contenido</i>	16
2.3.1.6.	<i>Dureza</i>	17
2.3.1.7.	<i>Disolución</i>	17
2.3.1.8.	<i>Construcción de perfiles de disolución</i>	18
2.3.2.	<i>Análisis estadístico</i>	18
2.3.2.1.	<i>Aplicación del método del modelo dependiente</i>	18
2.3.2.2.	<i>Aplicación del método del modelo independiente</i>	19
2.3.3.	Materiales, Equipos y Reactivos	20
2.3.3.1.	<i>Materiales</i>	20
2.3.3.2.	<i>Equipos</i>	21
2.3.3.3.	<i>Reactivos</i>	21

CAPÍTULO III

3.	MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	22
3.1.	Control de Calidad	22
3.1.1.	<i>Características Organolépticas</i>	22

3.1.1.1.	<i>Color</i>	22
3.1.1.2.	<i>Olor</i>	22
3.1.1.3.	<i>Aspecto General</i>	23
3.1.1.4.	<i>Inscripción</i>	24
3.1.1.5.	<i>Forma</i>	24
3.1.2.	<i>Características Geométricas</i>	25
3.1.3.	<i>Dureza</i>	25
3.1.4.	<i>Uniformidad de contenido</i>	26
3.1.5.	<i>Tiempo de disgregación</i>	27
3.1.6.	<i>Tiempo de disgregación</i>	28
3.2.	Perfiles de Disolución	29
3.2.1.	<i>Construcción de los perfiles de disolución</i>	29
3.3.	Confrontación de perfiles de Disolución	31
3.3.1.	<i>Modelo dependiente</i>	31
3.3.2.	<i>Modelo independiente</i>	31
CONCLUSIONES		33
RECOMENDACIONES		34
GLOSARIO		
BIBLIOGRAFÍA		
ANEXOS		

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1-2:	Análisis de Características Generales de la Metformina Clorhidrato de distintas nombres comerciales.....	14
Tabla 2-2:	Variables independientes del estudio.	19
Tabla 3-2:	Variables dependientes del estudio.	19
Tabla 1-3:	Control de calidad al color de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg.....	22
Tabla 2-3:	Control de calidad al olor de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg	22
Tabla 3-3:	Control de calidad al aspecto general de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg.	23
Tabla 4-3:	Control de calidad a la Inscripción de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg.	24
Tabla 5-3:	Control de calidad a la forma de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg.....	24
Tabla 6-3:	Características geométricas de comprimidos de metformina de 500 mg.	25
Tabla 7-3:	Dureza de comprimidos de metformina de 500 mg.....	25
Tabla 8-3:	Uniformidad de contenido de comprimidos de metformina de 500 mg.	26
Tabla 9-3:	Tiempo de disgregación de comprimidos de metformina de 500 mg.....	27
Tabla 10-3:	Ensayo de disolución de metformina de 500mg de diferentes casas farmacéuticas en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.....	28
Tabla 11-3:	Porcentaje de metformina liberado en el perfil de disolución	29
Tabla 12-3:	Ajuste de perfiles de disolución a diferentes modelos matemáticos dependientes	31
Tabla 13-3:	Factores (f1) y (f2) de medicamentos genéricos en contraste con Glucofage® mediante método modelo independiente.	31

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1-3:	Curva de calibración del estándar de metformina USP en medio de disolución de búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.	28
Gráfico 2-3:	Perfiles de disolución de comprimidos de metformina clorhidrato de 500mg en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.	30

ÍNDICE DE ANEXOS

- ANEXO A:** FICHA DE LAS CARACTERISTICAS DEL APARATO 2: EQUIPO DE PALETAS DESCRITO POR LA USP.
- ANEXO B:** LOTES DE MEDICAMENTOS DE METFORMINA 500 MG DE DISTINTAS CASAS COMERCIALES.
- ANEXO C:** CERTIFICADO DEL ESTÁNDAR DE METFORMINA GRADO ANALÍTICO.
- ANEXO D:** ENSAYO DE DISGREGACIÓN APLICADO A LOS LOTES DE METFORMINA 500 MG.
- ANEXO E:** ENSAYO DE DUREZA Y DISOLUCIÓN APLICADO A LOS LOTES DE METFORMINA 500 MG

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AIC	Criterio de información Akaike
AMP	Monofosfato de adenosina cíclico
ARCSA	Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia sanitaria
ATP	Adenosín Trifosfato
B	Metformina clorhidrato 120 tabletas Burkanafarma
CV	Coefficiente de variación
G	Glucofage® 120 tabletas Merck
ISO	Organización Internacional de Normalización
KPa	Kilopascales
Kp	Kilopondios
L	Metformina clorhidrato 120 tabletas Labovida
N	Metformina clorhidrato 120 tabletas Nifa
NAD⁺	Nicotinamida adenina dinucleótido forma oxidada
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido forma reducida
pH	Potencial de Hidrógeno
SD	Desviación estándar
USP	Farmacopea de los Estados Unidos
UV	Radiación ultravioleta

RESUMEN

Este estudio evaluó la equivalencia farmacéutica in vitro de Metformina Clorhidrato (500 mg) en fármacos genéricos frente a Glucofage®. La investigación tuvo un enfoque experimental de tipo analítico, comparativo y transversal. Se utilizó lotes de los laboratorios: Labovida (L), Nifa (N), BKF (B) y el medicamento comercial Glucofage (G) siendo este último el medicamento innovador, seleccionados mediante el método de muestreo probabilístico por conglomerados. A cada comprimido se realizó: control de calidad, evaluación de las características organolépticas, geométricas, ensayo de disgregación, uniformidad de contenido, dureza, disolución y construcción de perfiles de disolución. Para el análisis estadístico se usó Microsoft Excel y el complemento DD-solver para la aplicación del modelo dependiente e independiente, todos los resultados fueron comparados con la normativa de la Farmacopea de los Estados Unidos (USP). Se estudió un total de 120 comprimidos, de ellos el 100% de lotes presentó una apariencia regular, olor suigeneris (N, G, B), todos presentaron un aspecto general óptimo, solo el lote G poseía inscripción, todos tenían aspecto regular, el 100% cumplía con las características geométricas establecidas en la USP, solo los lotes L y N cumplieron con el criterio de dureza, G y B con los criterios de uniformidad de contenido, el 100% con los criterios de tiempo de disgregación. Los perfiles de disolución tuvieron un comportamiento bastante similar a diferencia del lote L. La confrontación de perfiles de disolución mediante el modelo dependiente mostró que se ajusta al modelo Korsmeyer-Peppas, mientras que el modelo dependiente indicó que el perfil de las tabletas de metformina de 500mg son similares al innovador. Se concluye que los 3 grupos de medicamentos genéricos analizados de tabletas de metformina clorhidrato de 500 mg son equivalentes farmacéuticos con su innovador. Se recomienda abarcar una mayor cantidad de marcas comerciales en estudios posteriores.

Palabras clave: <METFORMINA>, <EQUIVALENCIA FARMACÉUTICA IN VITRO>, <PERFILES DE DISOLUCIÓN>, <MEDICAMENTO GENÉRICO>, <MEDICAMENTO INNOVADOR>.



Ing. Leonardo Fabio Medina Ñuste MSc.
1757773294



2036-DBRA-UTP-2022

ABSTRACT

This study evaluated the in vitro pharmaceutical equivalence of Metformin Hydrochloride (500 mg) in generic drugs versus Glucofage®. The research had an analytical, comparative and cross-sectional experimental approach. The batches used were from the following laboratories: Labovida (L), Nifa (N), BKF (B) and the commercial drug Glucofage (G), being the latter the innovative drug, selected by the probabilistic cluster sampling method. Each tablet was subjected to: quality control, evaluation of organoleptic and geometric characteristics, disaggregation test, content uniformity, hardness, dissolution and construction of dissolution profiles. Microsoft Excel was used for the statistical analysis and the DD-solver complement for the application of the dependent and independent model, all the results were compared with the regulations of the United States Pharmacopeia (USP). A total of 120 tablets were studied, of which 100% of batches presented a regular appearance, sui generis smell (N, G, B), all presented an optimal general appearance, only batch G had inscription, all had a regular appearance, 100% met the geometric characteristics established in the USP, only batches L and N met hardness criteria, G and B met content uniformity criteria, and 100% met disintegration time criteria. The dissolution profiles had a quite similar behavior unlike batch L. The comparison of dissolution profiles through the dependent model showed that it fits the Korsmeyer-Peppas model, while the dependent model indicated that the profile of the 500mg metformin tablets are similar to the innovator. It is concluded that the 3 groups of generic drugs analyzed of 500 mg metformin hydrochloride tablets are pharmaceutical equivalents with their innovator. It is recommended to cover a greater number of commercial brands in later studies.

Keywords: <METFORMIN>, <IN VITRO PHARMACEUTICAL EQUIVALENCE>, <DISOLUTION PROFILES>, <GENERIC DRUG>, <INNOVATIVE DRUG>.



Lcdo. Edison Hernán Salazar Calderón

C.I: 060318469-8

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, p. 7).

El fármaco elegido para el análisis al respecto de su elevada importancia por la frecuencia de uso así como las patologías para las cuales es utilizado fue metformina clorhidrato de 500 mg, este principio activo se lo utiliza principalmente en el tratamiento de diferentes tipos de diabetes siendo la más frecuente la diabetes mellitus tipo II, es una enfermedad de gran prevalencia a nivel del país y a nivel del mundo, además es utilizada en otras patologías como son el síndrome metabólico, el ovario poliquístico, la obesidad e incluso la insulina resistencia. Al pertenecer dicho medicamento a la tercera clase del sistema de clasificación en biofarmacia se determinó realizar un estudio de bioequivalencia farmacéutica comparando los perfiles de disolución in vitro como el camino para establecer la presencia de características semejantes entre los medicamentos genéricos con respecto al medicamento de marca comercial siendo el caso Glucofage (Mata, 2008, pp. 3 – 6).

En varios países de Latinoamérica como lo son Perú Colombia Brasil y México se han venido desarrollando estudios de bioequivalencia farmacéutica in vitro con resultados positivos para el equipo de salud como para los usuarios de los medicamentos en general ya que a través de ellos se han mejorado los recursos humanos y los recursos materiales, así como también se ha generado una mayor ayuda a la eficacia y eficiencia de los medicamentos, mediante la minimización de costos por fallas terapéuticas y apoyando cimientos para futuras investigaciones qué es lo que se pretende alcanzar con el presente trabajo.

Actualmente en el Ecuador los comprimidos de metformina clorhidrato son elaborados como medicamentos genéricos y en gran parte importados de laboratorios que fabrican la marca comercial en este caso Glucofage®, los medicamentos de carácter genérico difieren del medicamento de marca comercial en componentes de su materialización como lo son: saborizantes, estabilizantes y otros excipientes, además de la obvia diferencia existente en el proceso de fabricación de los diferentes laboratorios con respecto al laboratorio fabricante de la marca comercial, procedimientos y materiales que influyen en la liberación y absorción del principio activo (Chasi, 2017, p. 9).

En los presentes días en el Ecuador, se han obtenido cifras de prevalencia de pacientes con diabetes que se encuentran dentro del 7,9% al 12,3% en personas mayores de 10 años, así como el alarmante aumento de la mortalidad de aproximadamente 100,000 habitantes por lo que se le

considera la segunda causa de muerte en el país únicamente precedida por las enfermedades cardiovasculares (Bayas et al., 2020, pp. 4 – 11).

El buscar alternativas medicamentosas que se utilicen como agentes hipoglucemiantes es uno de los problemas más notorios en pacientes que necesitan de medicamentos para reducir los niveles de glucosa en sangre, Debido a esto recurren a pagar cantidades excesivas de dinero por medicamentos con el principio activo metformina clorhidrato en marcas comerciales, o inclusive recurren a no comprar dicho medicamento por falta de recursos económicos sin tener alternativas menos costosas hacia las cuales dirigirse (Ramírez, 2014, pp. 23 – 47).

Sí se continuará esta problemática, los pacientes no recurrirán al medicamento pudiendo de esta manera aumentar las cifras en la mortalidad y también las cifras de diabéticos, que apunta para el año 2045 se prevé llegará a 629 millones a nivel mundial comprendidos entre personas de 29 a 79 años. En Latinoamérica el porcentaje aumentará al 40% para el mismo año, siendo estos los pacientes que no recurran a medicamentos de menor coste para el tratamiento de diabetes mellitus con efectos similares a los de marcas más comerciales y por ende más caro (Bayas et al., 2020, pp. 4 – 11).

De acuerdo con lo mencionado por Ortiz y colaboradores, la industria farmacéutica se encuentra comprometida con la elaboración de fármacos mediante procedimientos investigativos, adaptación de políticas y estrategias que garanticen medicamentos de calidad para el mantenimiento de una vida sana. La equivalencia farmacéutica en el Ecuador contiene escasa información que minimice el riesgo de falla terapéutica, por lo que se miró la necesidad del desarrollo de una evaluación enfocada en lo mencionado, ya que en América Latina se ha estimado el consumo en un 50% de medicamentos similares o multifuente (Ortiz et al., 2014, pp. 6 – 10).

La importancia de evaluar Metformina Clorhidrato en medicamentos genéricos se da en la posibilidad de alcanzar resultados convenientes para el público y para los profesionales de la salud, ya que de esta manera se da la optimización de recursos humanos y materiales, sin mencionar que se minimizan costos tanto por falla terapéutica como por adquisición de medicamentos prescritos para el control de la glucosa en pacientes con Diabetes Mellitus (Encalada y Sánchez, 2018, pp. 410 – 415).

La viabilidad de esta evaluación se da en la disponibilidad del medicamento en el mercado, herramientas digitales, además de la existencia de materiales, equipos y reactivos proporcionados por la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, recursos que ayudarán a la realización de esta, bajo la tutela de docentes y técnicos de laboratorio.

OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la equivalencia farmacéutica in vitro de Metformina Clorhidrato (500 mg) en fármacos genéricos frente a Glucofage®.

Objetivos específicos

- Determinar la calidad farmacéutica de comprimidos con Metformina Clorhidrato (500 mg).
- Cuantificar la cantidad de Metformina Clorhidrato de 500 mg contenido en fármacos genéricos y Glucofage®.
- Elaborar el perfil de disolución de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg de fármacos genéricos y Glucofage®.
- Confrontar estadísticamente los perfiles de disolución de fármacos genéricos frente a Glucofage®.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO REFERENCIAL

1.1. Antecedentes

Torres en la determinación de intercambiabilidad in vitro de comprimidos con principio activo metformina clorhidrato de 500 miligramos y 800 miligramos comercializados en el país, indica que se realizó un estudio comparativo de los parámetros de calidad de cuatro lotes de comprimidos de metformina de base genérica y un lote de metformina Glicenex®. Al finalizar el estudio se pudo demostrar el cumplimiento de los parámetros establecidos de calidad que se presenta en la farmacopea de los Estados Unidos de América y se observa que los productos arrojados al mercado son bioequivalentes de acuerdo con el fármaco innovador (Torres, 2020, pp. 2 – 7).

Barzallo, en el estudio en el estudio comparativo de parámetros de Calidad de las tabletas de metformina 500 miligramos genérica frente al medicamento innovador, informa al finalizar el estudio que se realizó la comparación de características cualitativas y cuantitativas en 3 lotes de comprimidos genéricos con metformina de 500 miligramos genérica frente al medicamento innovador Glicenex®, medicamento que fue adquirido en el cantón Guayaquil, se pudo verificar que los medicamentos genéricos son bioequivalentes con respecto al medicamento innovador Glicenex® de 500 mg (Barzallo, 2019, p. 145).

Encalada y Sánchez, en equivalencia farmacéutica in vitro de metformina clorhidrato frente a Glucofage®, indican que mediante la comparación de cuatro lotes de metformina comercial de 850 miligramos con respecto a glucosa G 850 miligramos los medicamentos son equivalentes terapéuticamente mediante comparación estadística con los modelos matemáticos modelo dependientes como: orden cero, primer orden, Hixson y Crowell, Korsmeyer y Peppas e Higuchi, al haber obtenido los datos necesarios para los ensayos de pertinencia en control de calidad y comparando los perfiles de disolución de los distintos lotes a través de a través de factores de similitud y diferencia denotados como f1 y f2 dentro del estudio (Encalada y Sánchez, 2018, pp. 115 – 147).

1.2. Bases Teóricas

1.2.1. Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus se define como la alteración del metabolismo caracterizado por la presencia de hiperglucemia aguda relacionada en menor o mayor grado harás alteraciones en el metabolismo de los glúcidos, lípidos e inclusive proteínas. El origen de la diabetes mellitus puede ser variado,

pero se direcciona a la alteración en la secreción de insulina o de la sensibilidad de esta hormona al proceso metabólico referido dentro de la matriz celular (Conget, 2002, pp. 110 – 112).

1.2.2. Tipos de Diabetes Mellitus

1.2.2.1. Diabetes Mellitus tipo I

De acuerdo con Hayes, la diabetes la diabetes mellitus tipo uno destaca por la destrucción de los islotes beta pancreáticos e insulina pena total, lo que causa que los seres humanos con esta condición tengan una tendencia hacia la cetosis en condiciones basales. La diabetes tipo uno es una de las enfermedades infantiles crónicas que se encuentran en auge y afecta la salud poblacional de manera considerable por las posibles complicaciones que generan a largo plazo disminuyendo la expectativa de vida de quienes la padecen (2008, pp. 1 – 7).

1.2.2.2. Diabetes Mellitus tipo II

La Diabetes Mellitus tipo II es un tipo de diabetes caracterizada por la imposibilidad del cuerpo humano reproducir la cantidad suficiente de insulina o inclusive de utilizarla de una manera correcta en el metabolismo de los carbohidratos. Diferenciándose de la diabetes mellitus tipo uno, este tipo de diabetes puede prevenirse mediante los correctos hábitos debida como: realizar abundante actividad física, mantener el peso corporal adecuado y regirse a una dieta balanceada (Alba, 2020: 1A).

1.2.3. Metformina Clorhidrato

La Metformina citando a Torres Benavides 2020, es un principio activo que corresponde al grupo de las biguanidas que tiene grandes efectos hipoglucemiantes, los cuales reducen de correcta manera los niveles de glucosa tanto en plasma basal como en plasma postprandial. No estimula la secreción de insulina, siendo ésta la razón principal por la que no puede provocar hipoglucemia por insulina. El principal efecto de este principio activo es su orientación hacia la inhibición de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, incrementando la sensibilidad a la hormona insulina en los músculos y retrasando la absorción de la glucosa en el Lumen del intestino. Además, incrementa de manera significativa la capacidad de los transportadores de membrana de glucosa (Torres, 2020, pp. 5 – 21).

1.2.3.1. Farmacocinética

Con respecto al proceso farmacocinético de la metformina luego de su administración mediante vía oral, según Mata, aproximadamente el 70% del principio activo se absorbe en el intestino delgado, su biodisponibilidad puede variar del 50 al 60% y la concentración máxima que alcanza dentro de plasma se puede observar en un rango de tiempo entre 2 a 4 horas después de haberse administrado. Después de su absorción gastrointestinal, se distribuye dentro de los tejidos corporales en la periferia (300–1000 L después de una sola dosis oral) logrando el estado estacionario al cabo de uno a 2 días. Normalmente no se une a proteínas plasmáticas, no se metaboliza ni en el hígado ni en todo el tracto gastrointestinal, razón por la cual puede excretarse sin alteraciones a través del riñón aproximadamente el 90% en 12 horas, teniendo una vida media de eliminación promedio de 5 horas. La ruta de eliminación es principalmente mediante secreción tubular renal (Mata, 2008, pp. 2 – 7).

1.2.3.2. Farmacodinámica

Estudios que fueron realizados en junio de 2016 señalan que la metformina actúa desde el momento de ser ingerida mediante el favorecimiento en el crecimiento de aproximadamente 80 especies bacterianas que son de beneficio humano, a diferencia de medicamentos cuya absorción intestinal es demasiado baja la metformina es correctamente asimilada su paso a al torrente sanguíneo es exitoso (Mata, 2008, pp. 2 – 7).

El principio activo metformina es un antihiperlicemiante que disminuye de manera significativa los niveles de glucosa basal y postprandial. Este efecto puede lograrse únicamente mediante el control del exceso en la producción hepática de glucosa mediante la reducción del metabolismo de gluconeogénesis. Además, aumenta la captación celular de glucosa mediante el incremento de transducción de señales de insulina, disminuye en gran manera la síntesis de ácidos grasos y triglicéridos incrementando la oxidación beta de ácidos grasos. Aumenta también la utilización periférica de glúcidos y posiblemente decrece el apetito y absorción de glucosa en el lumen intestinal. No afecta la secreción de insulina, razón por la que no produce hipoglucemia por aumento de insulina (Mata, 2008, pp. 2 – 7).

Los mecanismos moleculares mediante los cuales la metformina provoca sus efectos son complejos y no totalmente comprendidos. Los mecanismos pueden incluir el aumento de la fosforilación inclusive la activación de la proteína quinasa activada por AMP, siendo esta última la enzima hepática que inhibe la síntesis de glucosa y lípidos; a pesar de que el mecanismo preciso aún no se encuentra explicado correctamente ya que la metformina podría actuar de manera directa o indirecta provocando el efecto ya mencionado (Mata, 2008, pp. 2 – 7).

La acción de la metformina como principio activo ocurre principalmente a nivel hepático específicamente dentro de los hepatocitos, siendo el lugar en donde se concentra la mayor cantidad de mitocondrias inhibiendo el complejo I de la cadena respiratoria, de esta manera suprime la producción de ATP. También producen ciertos efectos en la relación presente entre NAD⁺/NADH, lo que se puede explicar cómo la inhibición de glicerol 3 fosfato deshidrogenasa mitocondrial, enzima necesaria para la reoxidación del NAD⁺ (Díaz, 2018, pp. 4 – 14)

1.2.3.3. Posología

En el grado posológico la dosis inicial habitualmente es de 500 miligramos o de 850 miligramos de metformina clorhidrato 2 o 3 veces al día que puede ser administrado mediante comidas durante o después de este periodo. Al cabo de 2 semanas, la posología debería de ajustarse nuevamente en función de los niveles de glucosa en sangre que pueda presentar el individuo. Un incremento lento de la dosis puede mejorar la tolerancia gastrointestinal del medicamento siendo la dosis máxima recomendada de 3 g de metformina al día dividida en rangos de 8 horas. Cuando se pretende administrar metformina como sustituyente de otro medicamento hipoglucemiante oral se recomienda suspender la terapia anterior e iniciar la terapia con Metformina lo antes posible mediante la dosis posológica ya indicada (CIMA, 2017, pp. 1 – 4)

1.2.4. Equivalencia Farmacéutica

La equivalencia farmacéutica es definida como la ausencia de diferencias significativas en la extensión y velocidad en que el principio activo o el ingrediente se encuentran disponibles en el sitio de acción del fármaco administrado bajo la misma dosis molar en estudios similares con un diseño apropiado (Ramírez, 2014, pp. 22 – 40).

1.2.4.1. Medicamento equivalente farmacéutico

Un medicamento equivalente farmacéutico es un fármaco o fármacos que pueden identificarse por ser equivalentes farmacéuticos con un efecto clínico igual con respecto a la eficacia y seguridad mediante una misma vía de administración y siguiendo las mismas condiciones específicas indicadas en el prospecto del medicamento (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

1.2.4.2. Medicamento alternativo farmacéutica

Un medicamento puede considerarse como una alternativa farmacéutica sí contiene la misma cantidad molar del ingrediente farmacéutico activo pudiendo diferir inclusive en su forma

farmacéutica. Todas las alternativas farmacéuticas suministran la misma cantidad de ingrediente farmacéutico activo mediante la misma ruta de administración, aunque no sea equivalente farmacéutico pueden ser o no bio equivalentes o terapéuticamente equivalentes al producto comparador pudiendo ser el caso los medicamentos innovadores (Grande et al., 2019, pp. 3 – 10).

1.2.4.3. Medicamento comercial

El medicamento comercial se define como aquel resultante de la investigación y que se arroja al mercado con un nombre característico. Se lo protege mediante una patente de este modo no se puede comercializar o copiar por cualquier otro laboratorio fabricante a través del tiempo de duración de la patente que normalmente es de 20 años, al vencerse la patente puede llamarse medicamento innovador pero ya no es patente, al ocurrir esto se libera la posibilidad de utilizar el principio activo e investigado para la fabricación de medicamentos diferentes al innovador siendo esto los conocidos como medicamentos genéricos (Lifshitz, 2011, pp. 5).

1.2.4.4. Medicamento genérico

Un medicamento genérico se lo llama al producto resultante de la utilización de un principio activo e investigado de un medicamento innovador en el que el proceso de manufactura puede ser diferente al del medicamento comparador, además de que su denominación ISO también difiere, normalmente es de una calidad farmacéutica heterogénea ya que puede variar en saborizantes, estabilizadores, agregantes y demás excipientes (Lifshitz, 2011, pp. 5 – 7).

1.2.5. Evaluación de calidad en Comprimidos

1.2.5.1. Control de calidad en los medicamentos

El control de calidad en los medicamentos se puede definir como el conjunto de características o cualidades atribuidas a un determinado objeto producto o inclusive un servicio que se confiere en medida de la excelencia a un estado libre de defectos para cumplir con las necesidades específicas o que se encuentran implícitas dentro de su acción (Zabidi et al., 2017, pp. 1 – 20).

Es un proceso que se encarga de dirigir, revisar y evaluar procedimientos que garanticen la identidad y pureza de un medicamento en específico (WHO, 2018: 1A).

Dentro del control de calidad influyen ciertos factores propios del medicamento entre los cuales están (Pérez et al., 2013, pp. 189):

- Procesos y métodos de fabricación empleados
- Estabilidad biológica química y física de los productos

- Características de los sistemas de empaquetado
- Origen de las materias primas siendo principios activos y excipientes

1.2.5.2. Control de calidad en los medicamentos

La importancia en el control de calidad de los medicamentos radica en el garantizar la eficacia y la seguridad de todos los medicamentos dispensados y comercializados, además permite reducir costos y mantener el prestigio de los medicamentos al evitar que salgan al mercado productos defectuosos, ineficaces o inseguros para la administración (Blanco, 2017, pp. 12 – 13).

1.2.5.3. Características geométricas

Se consideran aspectos de altura, diámetro y espesor (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

1.2.5.4. Características organolépticas

Es una prueba cualitativa en donde se analiza olor, color, forma y aspecto general (Borjas, 2015, pp. 15 – 22).

1.2.5.5. Características de posología

- *Uniformidad de contenido*

El ensayo de uniformidad de contenido se basa principalmente en la evaluación de los contenidos individuales del principio activo de un número determinado de unidades de comprimidos, determinando si los contenidos individuales se encuentran dentro de los límites establecidos con respecto al procedimiento tomado en cuenta para su evaluación (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

1.2.5.6. Características mecánicas

- *Dureza*

Corresponde a la resistencia física a la rotura de los comprimidos, medida como la fuerza necesaria para provocar su rotura por aplastamiento o compresión (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

1.2.5.7. Características mecánicas

▪ *Tiempo de disolución*

El tiempo de disolución es una prueba fisicoquímica que refiere a la cantidad de principio activo disuelto o que puede ser liberado en un tiempo en específico a un pH determinado dependiente del fármaco que se está evaluando (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

Este ensayo depende de varias condiciones como son: temperatura, pH, viscosidad, intensidad de agitación, propiedades del fármaco, presencia de absorbentes o factores fármaco cinéticos incluyendo el medio de disolución (Pérez et al., 2013, pp. 189):

Es importante la realización de este ensayo ya que da información real que permite la aprobación inicial y cambios que puedan referir en escalas de aprobación y post aprobación; siendo que ayuda también a evaluar posibles riesgos in vitro debido a cambios en los lugares de fabricación, cambios en el proceso de elaboración y ajustes en la formulación (Polio, 2014, pp. 5 – 10).

Además, una prueba de disolución:

- Actúa como indicador del desempeño in vivo;
- Sirve como una prueba de control de calidad;
- Actúa como indicador de estabilidad del preparado farmacéutico;
- Ayuda en el control de procesos de manufactura (Polio, 2014, pp. 5 – 10).

▪ *Tiempo de disgregación*

El tiempo de disgregación corresponde a la actitud de los comprimidos para disgregarse en un medio líquido en el tiempo prescrito, considerándose una disgregación terminada y satisfactoria cuando no queda residuo sobre la rejilla, de ser el caso opuesto éste deberá estar constituido solamente por una masa blanda que no sea un núcleo palpable y no impregnado, además es satisfactorio si no permanecen sobre la rejilla nada más que fragmentos de recubrimiento (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

1.2.6. Perfil de disolución

Los perfiles de disolución determinan la velocidad a la cual un medicamento se libera de la forma farmacéutica con la que fue manufacturado, el perfil se representa mediante una curva que implica el porcentaje de fármaco disuelto con respecto al tiempo comparando productos de referencia y de prueba. Este tipo de ensayos se lo puede utilizar para el aseguramiento de la calidad y uniformidad de lotes de un producto y de esta manera optimizar la forma de dosificación del principio activo. A través de una prueba de intercambiabilidad entre perfiles de disolución se

puede demostrar que un fármaco puede ser intercambiable con respecto a otro innovador (CENCON, 2008: 1A).

1.2.7. Confrontación de 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 y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

1.2.7.1. Herramienta DD-Solver

DDSolver es un programa complementario que se basa en menús de complemento para Microsoft Excel escrito en lenguaje de programación Visual Basic para aplicaciones, el utilizar la herramienta de cálculo Excel garantiza una serie de ventajas sobre otros paquetes de software, la más atractiva de ellas es la facilidad de uso. La mayoría de los investigadores se encuentran actualmente familiarizados con Excel debido a su amplia disponibilidad y su gran flexibilidad en cuanto a los requerimientos establecidos. el usuario de esta herramienta puede elegir cualquier módulo haciendo clic en el elemento del menú desplegable, además, puede ingresar los datos de disolución simplemente arrastrando la selección del rango de celdas ingresados previamente en una hoja de cálculo. DDSolver ofrece una gran variedad de opciones personalizables para cada tipo de módulo, como la convergencia y el número máximo de interacciones del algoritmo de optimizaciones no lineales, las estimaciones de parámetros iniciales, la salida de los gráficos, el número total de lugares decimales en los resultados calculados y la generación de informes incluidos en Microsoft Word. Sumado a ello, puede cargarse a un conjunto de datos de muestra incorporado únicamente haciendo clic en el botón de muestra para cada módulo, siendo esta la guía para el entendimiento de la herramienta (Zhang et al., 2010, pp. 263–271).

1.2.7.2. Modelo independiente

Se basa en el uso de los factores de similitud f_2 y diferencia f_1 (Navarro y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

- ***Factor de similitud***

El factor de similitud consiste en la transformación logarítmica de la sumatoria del error al cuadrado de las diferencias entre el medicamento genérico y el medicamento innovador en cada uno de los puntos de muestreo seleccionados. El valor del factor de similitud se considera aceptable cuando el resultado que se obtiene se encuentra entre 50 y 100, siendo el óptimo e ideal 100; por tanto, un resultado que obtenga este valor indica que las formulaciones analizadas son

semejantes (Navarro y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

- *Factor de diferencia*

La finalidad del factor de diferencia es medir el porcentaje de error existente entre las diferentes curvas siendo la curva del medicamento genérico versus la curva del medicamento innovador en cada uno de los puntos de muestreo. El resultado se considera aceptable cuando el valor existente está entre 0 y 15, siendo el ideal ser 15; ya que este resultado indicaría que no existe diferencia entre las formulaciones analizadas (Navarro y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

1.2.7.3. Modelo independiente

El modelo dependiente refiere a las técnicas estadísticas existentes para comparación de perfiles con la meta de modelar los datos consiguiendo que estos puedan ajustarse ecuaciones que describan su evolución en cualquier período de tiempo que se establezca (Navarro y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

- *Cinética de orden cero*

La cinética de orden cero es una técnica estadística en la cual la velocidad de disolución es independiente de la concentración del fármaco que se encuentra disuelto o que se disuelva, este tipo de cinética se observa con el principio activo se libera de forma tardía (Redondo, 2015, pp. 1 -18).

- *Cinética de primer orden*

La cinética de primer orden indica que la velocidad de disolución sí depende de la concentración del fármaco que se disuelve siendo que la velocidad de disolución disminuya a través del tiempo (Navarro y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

- *Modelo de Higuchi*

Este modelo estadístico se usa mayoritariamente con el propósito de describir los procesos empíricos de liberación de los fármacos cumpliendo con la ley de Fick (Costa y Sousa, 2001, pp. 123 – 133).

- *Modelo de Korsmeyer-Peppas*

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 y Sousa, 2001, pp. 123 – 133).

- *Modelo Hixson-Crowell*

Hixson y Crowell fueron unos investigadores que plantearon un modelo estadístico que tiene como objetivo representar aparición del soluto en la solución, de esta manera establecieron que el área regular de la partícula es proporcional a la raíz cúbica de su volumen (Costa y Sousa, 2001, pp. 123 – 133).

Este modelo estadístico asevera que la liberación de un fármaco no depende de la difusión de su contenido a través de su matriz sino de la velocidad de disolución de sus partículas, normalmente es aplicado en medicamentos en los cuales su forma geométrica permite que la disolución ocurra en planos paralelos a su superficie, de esta manera se puede asumir que las dimensiones de éstas disminuyen proporcionalmente y que mantienen de manera constante la característica forma geométrica hasta terminar la disolución (Costa y Sousa, 2001, pp. 123 – 133).

- *Criterio de Información Akaike*

El criterio de información Akaike (AIC) corresponde a la medida de calidad relativa de los modelos matemáticos previamente descritos los cuales son conocidos como modelos mecanicistas o reales esto para un conjunto dado de datos, la importancia de este criterio de información radica en qué se puede permitir la selección de los modelos en base a la máxima verosimilitud esperada de un modelo determinado (Costa y Sousa, 2001, pp. 123 – 133; Navarro y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

En función de AIC se puede seleccionar el modelo de factores de tal manera que el criterio de información alcance el valor mínimo entre todos los modelos candidatos. El AIC no podrá identificar siempre el modelo verdadero ya que el hecho de que un determinado modelo se ajuste de mejor manera a los datos no puede significar que este modelo sea real, sino que ese modelo es el mejor entre todos aquellos modelos candidatos (Costa y Sousa, 2001, pp. 123 – 133; Navarro y Cabral, 2009, pp. 2 – 17).

CAPÍTULO II

2. MARCO METODOLÓGICO

2.1. Tipo y diseño de la investigación

La metodología empleada para este estudio fue de tipo analítico, experimental y comparativo. El trabajo de investigación realizado posee un enfoque experimental debido a que se manipularon las cantidades de principio activo de grado analítico para el trazado de la curva de calibración, de tipo comparativo ya que se basa en la comparación de medicamentos genéricos en base al comercial. Es una investigación transversal ya que se realizaron las pruebas en un periodo de tiempo y lugar definidos.

Se realizaron las pruebas presentadas en los medicamentos que contienen Metformina Clorhidrato seleccionados por conglomerados, ya que se seleccionaron los medicamentos con Metformina Clorhidrato de 500 mg de diferentes laboratorios.

2.2. Población de estudio y/o tamaño de la muestra y/o método de muestreo

En esta investigación, la muestra corresponde a 120 comprimidos de cada laboratorio utilizado: Labovida, Nifa, BKF y el medicamento comercial Glucofage, siguiendo los criterios de inclusión y exclusión para la toma de muestras. Se utilizó un método de muestreo probabilístico por conglomerados, de acuerdo con la disponibilidad de diferentes casas farmacéuticas con el medicamento con 500 mg de Metformina Clorhidrato.

2.2.1. Métodos de recolección de datos

La recolección de datos se realizó dentro de los laboratorios de la Facultad de Ciencias, mediante los procedimientos necesarios en la evaluación de la equivalencia farmacéutica de los medicamentos genéricos con respecto al medicamento comercial.

Tabla 1-2: Análisis de Características Generales de la Metformina Clorhidrato de distintas nombres comerciales

Nombre comercial/ Laboratorio Farmacéutico	Glucofage	Labovida	Nifa	Burkanafarma
Concentración	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg

Lote	M11432	7920921	210709	072104
Fecha de elaboración	06/2021	09/2021	07/2021	07/2021
Fecha de caducidad	05/2023	09/2023	07/2024	07/2024
Registro Sanitario	22.220-1-02- 05	642-MEN- 0116	03819- MAN-08-05	369951213
Unidades por caja	60	30	30	30

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

2.2.2. Criterios de Inclusión

- Medicamentos que se encuentren con fechas de caducidad alejadas de la fecha del análisis.
- Medicamentos que tengan un acondicionamiento primario y secundario óptimo.
- Medicamentos que a la vista no presenten degradación de la forma farmacéutica.

2.2.3. Criterios de Exclusión

- Medicamentos que se encuentren caducados o próximos a caducar.
- Medicamento que posean cajas rotas o blíster abiertos.
- Medicamentos que a la vista presenten clara degradación de la forma farmacéutica.

2.3. Métodos, técnicas e instrumentos

2.3.1. Método

2.3.1.1. Control de calidad

Se procedió de la siguiente manera con cada uno de los comprimidos de las diferentes casas farmacéuticas obtenidas en las farmacias de las ciudades de Ambato y Riobamba, de igual manera con el medicamento innovador Glucofage® (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

2.3.1.2. Características organolépticas

Para el ensayo de características organolépticas se seleccionaron 10 comprimidos pertenecientes a un mismo lote, se procede a observar uno a uno los comprimidos tomando en cuenta la uniformidad de su olor, color, forma y aspecto en general, tomando los respectivos datos de cada una de las evaluaciones (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

2.3.1.3. Características geométricas

Para medir las características geométricas se toman 20 comprimidos que pertenezcan al mismo lote, midiendo espesor, alto y ancho de los comprimidos de forma individual, siendo el factor de tolerancia que ninguna tableta debe tener una desviación mayor a $\pm 5\%$ del valor promedio (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

2.3.1.4. Disgregación

Para realizar este ensayo se utilizó el disgregador de la marca Hanson research® disponible en la Facultad de Ciencias. Se seleccionaron 18 comprimidos pertenecientes a un mismo lote de los cuales 6 se tomaron y colocaron en la cesta del equipo de desintegración. La sexta se introdujo en el medio disgregador (ácido clorhídrico 0,1N Merck) a 37°C y se cronometró el tiempo necesario para que los comprimidos se desintegran, considerándose concluido el ensayo cuando no se observa residuos sobre la rejilla.

La tolerancia de este ensayo se orienta hacia que dentro de 30 minutos los 6 comprimido deben haberse desintegrado completamente si una o 2 tabletas no se desintegran al pasar este tiempo se debe repetir el ensayo con 12 comprimidos más, de los 18 comprimidos analizados no menos de 16 se deben haber desintegrado dentro de 30 minutos (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

2.3.1.5. Uniformidad de contenido

En el ensayo de uniformidad de comprimido para las formas sólidas orales con o sin recubrimiento se determina a través de la variación de peso siempre y cuando el contenido de principio activo sea mayor o igual a 25 miligramos y represente un porcentaje mayor igual al 25% del peso total de la unidad de dosificación en este caso el comprimido de metformina, por lo cual para la realización de este ensayo se determinó la variación de peso (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

Para este ensayo se utilizó una balanza analítica de la marca Radwag® con una precisión de 0,0001g, para el presente ensayo se seleccionan 30 comprimidos pertenecientes a un mismo lote y se determina el peso individual de 10 de ellos, se calcula el contenido expresado como porcentaje del valor declarado total en la etiqueta, luego se calcula el porcentaje de variación permitido conocido como valor de aceptación (AV) mediante la siguiente fórmula:

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

Donde:

- **M**: valor de referencia, cuando $T \leq 101,5$.

Condiciones:

Si $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$, entonces: $M = \bar{X}$ y $AV = K \cdot s$.

Si $\bar{X} < 98,5\%$, entonces: $M = 98,5$ y $AV = 98,5 - \bar{X} + K \cdot s$.

Si $\bar{X} \geq 101,5\%$, entonces: $M = 101,5\%$ y $AV = 101,5 - \bar{X} + K \cdot s$.

- **\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 (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

La tolerancia de aceptación de 10 comprimidos es de $\leq 15\%$. Si no cumple se analizan 20 comprimidos extra; el valor de aceptación de los 30 comprimidos será $\leq 25\%$ para un ensayo exitoso (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

2.3.1.6. Dureza

Este ensayo se llevó a cabo utilizando un durómetro Pharma test® disponible en la Facultad de Ciencias. Se toman 6 comprimidos pertenecientes a un mismo lote, colocando uno por uno cada comprimido en el durómetro, se aumenta la presión de este hasta que se produzca la ruptura de la forma farmacéutica. Su tolerancia es la fuerza necesaria para provocar la ruptura de los comprimidos y debe variar entre 6 y 9 kilopondios (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

2.3.1.7. Disolución

Para realizar el ensayo de disolución es necesario construir una curva de calibración con el estándar de metformina USP, con el fin de emplear esta curva en la determinación de la concentración me formé una liberada en las muestras a los diferentes tiempos. Esta valoración se desarrolló empleando un disolutor Vankel 6000®, aparato II descrito en la farmacopea USP para el ensayo de disolución, el cual fue sometido a la correspondiente verificación y calibración e inmediata programación a 50 revoluciones por minuto durante 30 minutos según la indicación de la farmacopea USP. A continuación, se colocó 1000 mL 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 $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5$ (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

A continuación, se seleccionan 12 comprimidos que pertenezcan a un mismo lote de los cuales se usan 6 colocando un comprimido en cada vaso con cuidado de la formación de burbujas en la superficie de cada comprimido. Luego de 30 minutos se toma una alícuota de 10 ml de cada vaso,

se filtra y se toma 1 ml del filtrado y aforamos a 100 ml con el mismo medio de disolución. A continuación, se procede al leer la absorbancia de las muestras en el espectrofotómetro de absorción UV Coleparmer® a longitud de onda de 233nm (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

Por último, se calcula la cantidad de principio activo liberado de una muestra utilizando la ecuación proporcionada por la recta de calibración descrita con el estándar utilizado.

La tolerancia del ensayo está en que no menos del 75% de la cantidad de metformina declarada en la etiqueta debe disolverse en los 30 minutos de ensayo (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

2.3.1.8. Construcción de perfiles de disolución

Para construir los perfiles de disolución deben seguirse las mismas condiciones realizadas para el ensayo de disolución, la única diferencia es que en esta prueba se toman alícuotas en varios tiempos los cuales son de 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Cada toma de alícuota debe realizarse de 10 ml de cada vaso del disolutor, cada alícuota se filtra y se toma 1 ml para volver a forrarlo a 100 ml con medio de disolución, logrando de esta manera una disolución de tipo 1:100; en cada toma de alícuota se repuso el líquido retirado de cada vaso del disolutor (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

Terminada la disolución de las alícuotas estas fueron leídas en el espectrofotómetro de absorción ultravioleta con longitud de onda de 233 nanómetros. A continuación, se calculó la cantidad de metformina liberada en cada toma de muestra mediante la ecuación de la recta provista de la curva de calibración tomada por el estándar USP de metformina anteriormente realizada, los perfiles de disolución obtenidos fueron construidos mediante el programa Microsoft Excel en una tabla de datos.

2.3.2. Análisis estadístico

Los resultados logrados en cada prueba de control de calidad fueron cargados en una base de datos de Microsoft Excel 2010, programa con el que se realizó un estadístico descriptivo utilizando medidas de tendencia central y medidas de dispersión de datos.

2.3.2.1. Aplicación del método del modelo dependiente

El modelo dependiente fue utilizado para conocer la cinética de liberación a la que se ajustan los comprimidos y se basó principalmente en el empleo de las siguientes ecuaciones matemáticas:

- Orden cero
- Primer Orden
- Korsmeyer-Peppas

- Higuchi
- Hixson_Crowell

El ajuste de los diferentes modelos dependientes se lleva a cabo mediante el complemento DD-solver de Microsoft Excel 2010, el cuál para discernir el modelo de mejor ajuste se recurrió a elegir quien tenga menor error en función de AIC.

Tabla 2-2: Variables independientes del estudio.

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
Lotes	Todos los medicamentos que tienen características iguales	Número de lote	Código de lote indicado en la caja.
Casa comercial de las tabletas de metformina.	Todas las marcas que usan los laboratorios farmacéuticos que pueden producir y comercializar estos comprimidos.	Nombre de la casa comercial	Laboratorio farmacéutico fabricante.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

2.3.2.2. Aplicación del método del modelo independiente

Los perfiles de disolución se compararon mediante las determinaciones de factor de diferencia (f1) y factor de similitud (f2) según la farmacopea USP 39 a través de las siguientes fórmulas:

$$f1 = \frac{\sum |Rt - Tt|}{\sum Rt} \cdot 100$$

$$f2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum (Rt - Tt)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

Dónde:

- **n:** número de puntos de muestreo.
- **Rt:** porcentaje de disolución acumulado del producto de referencia.
- **Tt:** porcentaje de disolución acumulado del producto de prueba (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

Tabla 3-2: Variables dependientes del estudio.

VARIABLES	DEFINICIÓN	DIMENSIÓN	INDICADOR
% de disolución acumulado de metformina.	Es la cantidad de metformina (principio activo) 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.	Unidad de tiempo en que se desintegren las tabletas

		Si no se cumple se 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)
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 diferencias entre el medicamento genérico y el innovador	Se considera aceptable cuando el resultado obtenido está entre los valores de 50 y 100	Valor del factor de similitud
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.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

2.3.3. Materiales, Equipos y Reactivos

2.3.3.1. Materiales

- Cubetas de cuarzo
- Pipetas de vidrio de 10 mL, 1 mL
- Balones de aforo de 1000 mL, 100 mL

- Embudos
- Probetas de 2000 mL, 1000 mL, 250 mL
- Vasos de precipitación de 1000 mL, 50mL
- Porta- embudos
- Tubos de ensayo de 10mL
- Gradilla para tubos de ensayo
- Espátulas
- Papel filtro
- Peras de succión
- Varillas de vidrio

2.3.3.2. *Equipos*

- Balanza Analítica de precisión $\pm 0,0001\text{g}$ Radwag®
- Desintegrador Hanson Research®
- Espectrofotómetro Coleparmer®
- Peachímetro Sper Scientific®
- Durómetro Pharma Test®
- Disolutor Vankel 6000

2.3.3.3. *Reactivos*

- Glucofage® 120 tabletas Merck (G)
- Metformina clorhidrato 120 tabletas Nifa (N)
- Metformina clorhidrato 120 tabletas Labovida (L)
- Metformina clorhidrato 120 tabletas Burkanafarma (B)
- Fosfato monobásico de potasio Merck®
- Hidróxido de sodio Merck®
- Estándar de metformina USP con pureza de 99,8%

CAPÍTULO III

3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

3.1. Control de Calidad

3.1.1. Características Organolépticas

3.1.1.1. Color

Tabla 1-3: Control de calidad al color de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg

L		N		G		B	
R*	I**	R	I	R	I	R	I
100%		100%		100%		100%	
* R: Regular ** I: Irregular Nota: Se expresa el promedio de 10 comprimidos.							

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

El promedio de los 10 comprimidos de Metformina Clorhidrato mostró una coloración regular en toda la superficie del medicamento, de acuerdo con lo mencionado por Le Pelletier y colaboradores en donde mencionan que la apariencia de los comprimidos genera confianza en los pacientes que utilizan el medicamento en periodos extensos de tiempo (2021, pp. 10).

3.1.1.2. Olor

Tabla 2-3: Control de calidad al olor de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg

L			N			G			B		
S*	A**	D***	S	A	D	S	A	D	S	A	D
	100%		100%			100%			100%		
* S: Suigéneris ** A: Agradable *** D: Desagradable Nota: Se expresa el promedio de 10 comprimidos.											

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

El promedio de los 10 comprimidos de Metformina Clorhidrato mostraron olor agradable en el

caso del laboratorio L, y en los demás laboratorios olor suigéneris, lo cual es reconfortante ya que de acuerdo con lo demostrado por Le Pelletier, en su estudio “Metformin stinks literally” publicado en la revista Anales de Medicina Interna 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 mencionado estudio recalcaron que el olor de la mejor mina clorhidrato era nauseabundo y lo describían como olor a “pescado muerto”, de esta manera se consideró que la solución para este problema era colocar una recubierta presente en todos los comprimidos analizados para suprimir el factor de olor (Pelletier 2010, pp. 267 – 275).

3.1.1.3. Aspecto General

Tabla 3-3: Control de calidad al aspecto general de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg.

<i>L</i>			<i>N</i>			<i>G</i>			<i>B</i>		
O*	R**	De***	O	R	De	O	R	De	O	R	De
100%			100%			100%			100%		
<p>*O: Óptimo **R= Regular ***De= Deficiente Nota: Se expresa el promedio de 10 comprimidos.</p>											

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

El promedio de 10 comprimidos de Metformina Clorhidrato indicó que su aspecto en términos generales fue óptimo en todos los casos, lo que según Encalada y Sánchez muestra una clara preparación existente en todos los procedimientos industriales que influyen en la correcta preparación y presentación de los comprimidos de todos los medicamentos (2018, pp. 410 – 415).

3.1.1.4. Inscripción

Tabla 4-3: Control de calidad a la Inscripción de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg.

L		N		G		B	
P*	N**	P	N	P	N	P	N
	100%		100%	100%			100%
<p>*P: Posee **N= No posee Nota: Se expresa el promedio de 10 comprimidos.</p>							

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

El promedio de 10 comprimidos de Metformina Clorhidrato mostró que poseen inscripción únicamente las unidades de Glucofage, de esta manera de acuerdo con Encalada y Sánchez firmando el hecho de su precio al ser marca comercial en la venta del principio activo Metformina Clorhidrato de 500 mg (2018, pp. 410 – 415).

3.1.1.5. Forma

Tabla 5-3: Control de calidad a la forma de comprimidos de Metformina Clorhidrato de 500 mg.

L		N		G		B	
R*	I**	R	I	R	I	R	I
100%		100%		100%		100%	
<p>* R: Regular ** I: Irregular Nota: Se expresa el promedio de 10 comprimidos.</p>							

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

El promedio de 10 comprimidos de Metformina Clorhidrato mostró que tienen forma regular, al no presentar imperfecciones que sean perceptibles a los humanos sin la necesidad de instrumentos de observación sofisticados (Encalada y Sánchez, 2018, pp. 410 – 415).

3.1.2. Características Geométricas

Tabla 6-3: Características geométricas de comprimidos de metformina de 500 mg.

MEDICAMENTO	MEDIDAS	ESPESOR	LONGITUD	ANCHO
L	Promedio	8,818	22,681	9,232
	SD	0,084	0,020	0,108
	%CV	0,958	0,087	1,173
N	Promedio	9,964	22,565	10,173
	SD	0,114	0,042	0,268
	%CV	1,143	0,185	2,636
G	Promedio	8,845	19,219	10,427
	SD	0,042	0,013	0,287
	%CV	0,477	0,067	2,749
B	Promedio	8,995	19,747	11,449
	SD	0,039	0,043	0,288
	%CV	0,430	0,220	2,513

Nota: Se expresa el promedio de 20 comprimidos.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

Como se puede observar en la tabla 6-3, todos los comprimidos que fueron sujetos a análisis cumplen el parámetro especificado para este ensayo, ya que no se observa una desviación superior a $\pm 5\%$ del promedio en las mediciones de los comprimidos.

De acuerdo con los resultados obtenidos en las características geométricas se puede afirmar que estos al ajustarse a las especificaciones requeridas han tenido un procesamiento efectivo tecnológico según lo que indica Martínez, en su investigación acerca de la calidad de los comprimidos (2015, pp. 42 – 45).

3.1.3. Dureza

Tabla 7-3: Dureza de comprimidos de metformina de 500 mg.

	L	N	G	B
Fuerza kPa	22,39	23,27	14,19	22,27
SD	1,05	0,82	1,10	1,32
CV	4,67	3,50	7,72	5,95

Nota: Se expresa el promedio de 6 comprimidos.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

En la evaluación de este parámetro se puede observar que los comprimidos analizados, los laboratorios L y N cumplen con este criterio, ya que para los comprimidos con recubrimiento que es el caso, no hay un límite máximo permitido; es importante mencionar que lo muestra de comprimidos de G y B no son estadísticamente representativos debido a que su coeficiente de variación supera el 5% siendo este último el límite permitido (Encalada y Sánchez, 2018, pp. 410 – 415). La dureza para comprimidos con recubrimiento L, N G y B no existe un límite máximo de kPa por lo que no hay problemas relacionados con este parámetro, 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 de comprimidos de liberación inmediata, se deberá a la fuerza de compresión ya que éste sería el factor dominante existiendo una relación directamente proporcional entre la dureza y la fuerza de compresión, el exceso de fuerza de compresión puede causar efectos de laminación y decapado (Fonseca y Garzón, 2017, pp. 2 – 16)

3.1.4. Uniformidad de contenido

Tabla 8-3: Uniformidad de contenido de comprimidos de metformina de 500 mg.

	L	N	G	B
PROMEDIO	67,32	69,34	93,97	93,59
SD	1,15	0,60	0,74	1,37
%CV	1,71	0,86	0,79	1,47
AV	33,95	30,59	6,31	8,21
Nota: Se expresa el promedio de 10 comprimidos.				

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

Al desarrollar la prueba de uniformidad de contenido se puede observar que los comprimidos de los laboratorios G y B cumplen con la normativa establecida en la USP 39 que sugiere el valor de aceptación de 10 comprimidos sea $\leq 15\%$; y que el valor de aceptación de 30 comprimidos sea $\leq 25\%$ situación que no sucedió con los laboratorios L y N.

Para el análisis de uniformidad de contenido se encontró que los comprimidos L y N de entre los 4 laboratorios farmacéuticos analizados no cumplen con este parámetro, de esta manera según Encalada Neira and Sánchez Mejía 2018, se indica que existe una variabilidad significativa en los procedimientos de manufactura, además debido a que esta prueba es una medida de homogeneidad del producto se puede determinar que la cantidad de principio activo no se encuentra correctamente distribuida por todo el comprimido siendo que de esta manera no se puede garantizar la dividir el comprimido en partes iguales cada parte pueda tener la misma cantidad del principio activo declarado en la etiqueta (Encalada y Sánchez, 2018, pp. 410 – 415).

3.1.5. Tiempo de disgregación

Tabla 9-3: Tiempo de disgregación de comprimidos de metformina de 500 mg.

	L	N	G	B
Tiempo de disgregación en minutos	12,00	14,00	18,00	10,00
Nota: Se expresa el promedio de 10 comprimidos.				

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

Para el ensayo de tiempo de disgregación se tomó en cuenta en base a la USP 39 que 100% de las tabletas deben desintegrarse en un límite de tiempo de 30 minutos, de antemano conociendo este hecho se pudo observar que todos los comprimidos cumplieron con el tiempo de disgregación, pero vale recalcar que los comprimidos del laboratorio G tuvieron una disgregación mucho más controlada que el resto de los medicamentos.

Para la disgregación de los comprimidos analizados de las 4 casas comerciales todos cumplieron con la normativa establecida por la USP 39 lo que sugiere que la velocidad de liberación del principio activo, así como su absorción no se verá afectada por el tiempo (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

Por otra manera la prueba de disolución *in vitro* establece su importancia como la fuente de comparación de biodisponibilidad entre fármacos en el sistema de clasificación de biofarmacia, el cual como se demostró en la Universidad Nacional de Colombia en el departamento de farmacia por Baena y colaboradores se encuentra lo suficientemente corroborado con sólidas evidencias científicas que permiten modificar la perspectiva respecto a la biodisponibilidad de fármacos desde su cuantificación en el torrente sanguíneo y los procesos que son necesarios para que sean absorbidos con enfoque de solubilidad y permeabilidad como factores determinantes y dominantes de absorción y de esta manera pudiendo extrapolar en ciertos casos los ensayos *in vitro* al comportamiento del fármaco *in vivo*, en el presente estudio todos los comprimidos cumplieron con el criterio establecido por USP 39 por lo que para esta prueba se puede decir que los medicamentos son analizados liberan la cantidad esperada de principio activo (Baena et al. 2011, pp. 179–180).

3.1.6. Tiempo de disgregación

Tabla 10-3: Ensayo de disolución de comprimidos de metformina de 500mg de diferentes casas farmacéuticas en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.

Tiempo	L	N	G	B
30	80,98	84,12	90,08	88,77

Nota: Se expresa el promedio de 6 comprimidos.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

El ensayo de disolución permitió calcular la cantidad de principios activos que se libera durante un período de tiempo determinado, siendo el caso 30 minutos. esta prueba es de mayor importancia ya que los criterios de aceptabilidad aplicados según USP 39 indican que en ese tiempo se debe liberar más del 75% del principio activo, teniendo como premisa esta consideración todos los comprimidos se tomaron como aceptables como se puede verificar en la Tabla 10-3 para este ensayo se realizó una curva de calibración con estándar de Metformina de grado USP con pureza de 99.8%, curva necesaria para la utilización de la ecuación respectiva. El ensayo de disolución que constituye la prueba determinante para definir si existe o no una equivalencia farmacéutica *in vitro* se realizó bajo las mismas condiciones tanto por el medicamento innovador o comercial como para los medicamentos genéricos de los diferentes laboratorios. La falta de este tipo de estudios dentro del país no garantiza una correcta calidad eficacia y seguridad de los fármacos que son dispensados y comercializados (Pérez et al., 2013, pp. 189).

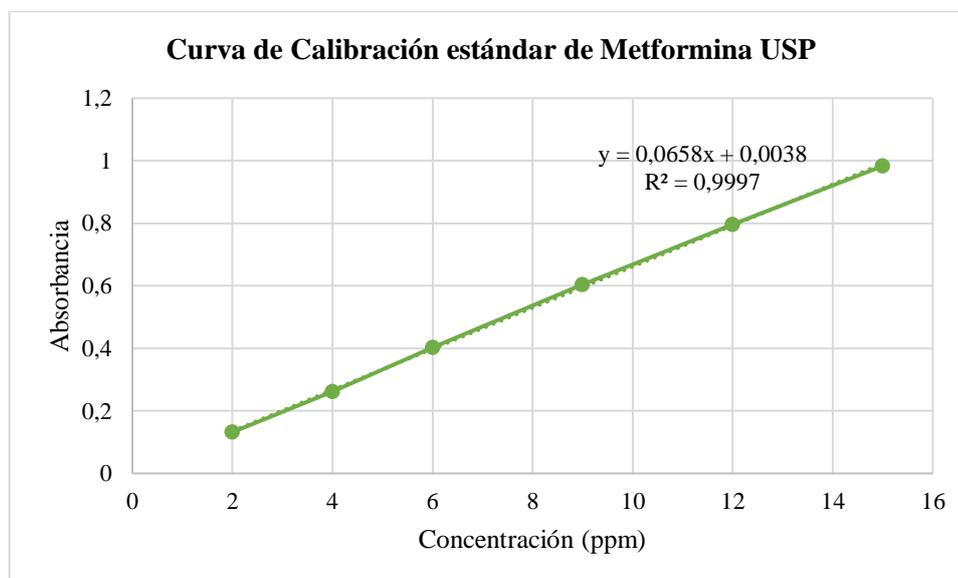


Gráfico 1-3: Curva de calibración del estándar de metformina USP en medio de disolución de búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

3.2. Perfiles de Disolución

Para construir los perfiles de disolución se llevaron a cabo las condiciones ya establecidas experimentales para las cuatro casas farmacéuticas probadas en base a lo especificado por la farmacopea de los Estados Unidos y para de esta manera determinar la concentración de las muestras en cada punto de muestreo se empleó la curva de calibración construida previamente con la metformina de grado analítico.

3.2.1. Construcción de los perfiles de disolución

El porcentaje de fármaco liberado por cada uno de los comprimidos de las diferentes marcas se muestra en la Tabla 11-3.

Tabla 11-3: Porcentaje de metformina liberado en el perfil de disolución

TIEMPO	% MtL*			
	L	N	G	B
0	0	0	0	0
5	46,89	51,22	49,83	48,03
10	68,2	68,42	70,01	69,89
15	80,02	79,83	80,8	85,97
30	80,98	84,12	90,08	88,77
45	83,19	85,49	91,02	88,9
60	82,9	86,68	91,79	88,96
90	82,38	83,74	92,55	89,02
120	81,73	86,02	92,64	89,11

* %MtL: Porcentaje de Metformina Liberado
Nota: Se expresa el promedio de 6 comprimidos.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

Los perfiles de disolución de los comprimidos de metformina de 500mg de los diferentes laboratorios analizados se muestran a continuación:

Como se puede observar en el Gráfico 2-3 los perfiles de los comprimidos de los diferentes laboratorios farmacéuticos que expenden medicamentos de marca genérica tienen un comportamiento bastante similar en las condiciones probadas, sin embargo, el perfil de disolución de los comprimidos pertenecientes al laboratorio L mediante el gráfico se evidencia un bajo rendimiento con respecto a los demás y hacia el medicamento innovador.

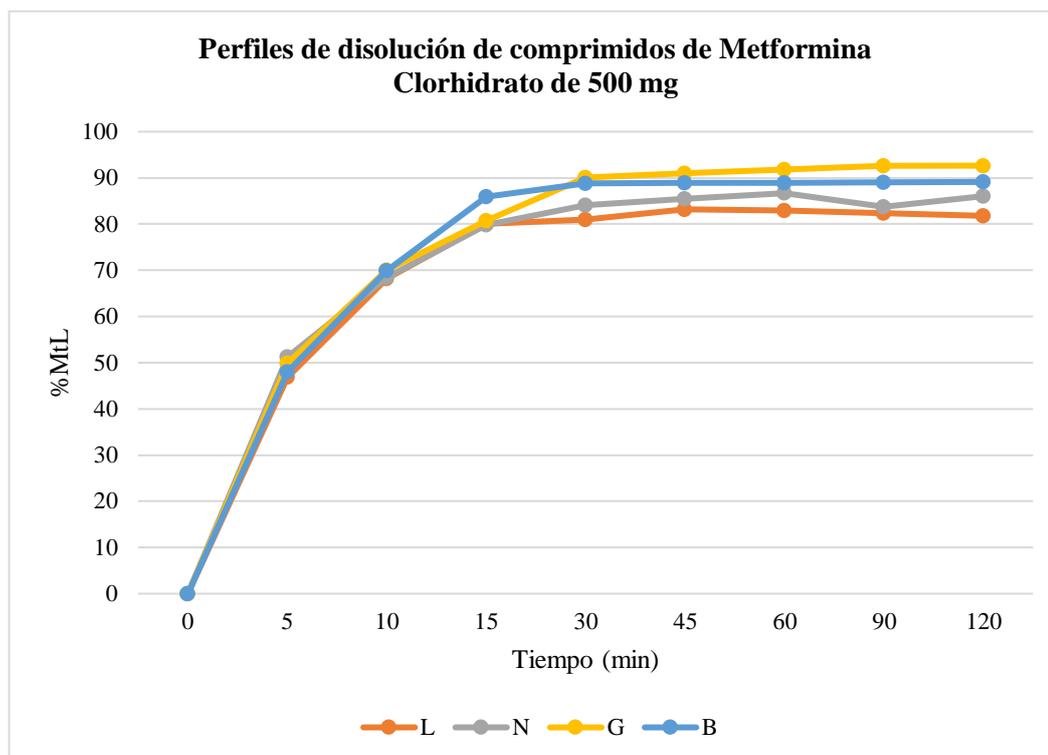


Gráfico 2-3: Perfiles de disolución de comprimidos de metformina clorhidrato de 500mg en búfer de fosfato monobásico de potasio a pH 6,8.

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

La falta de estudios de equivalencia farmacéutica no sólo afecta al Ecuador sino a otros países de Latinoamérica tal y como lo demostraron Gracia y colaboradores (2004, pp. 184–189) en su estudio realizado en México, estudio que fue confirmado por Carrillo et al (2017, pp. 1 – 8), en Colombia este hecho fue confirmado por Pérez et al. (2013, pp. 189) en todos los estudios mencionados al menos 1 de los medicamentos que fueron evaluados no cumplió con los estándares especificados con los que se debería considerar un equivalente farmacéutico con respecto al innovador siendo este factor de igual manera demostrado en esta investigación al encontrar un medicamento que cumple con los estándares pero de manera mínima.

La principal diferencia de perfiles de disolución que se demuestra en ciertos medicamentos genéricos se debe a los cambios en su proceso de manufactura desde un fabricante en un laboratorio hacia otro y de los excipientes utilizados de acuerdo a lo demostrado por Block et al. en su estudio realizado en el 2008 en el cual evidenciaron que los perfiles de disolución variaban con el innovador de acuerdo a la cantidad de aglutinantes que puedan ser utilizados haciendo incluso que algunas de las formulaciones resulte en un medicamento no equivalente terapéutico con respecto al innovador (2008, pp. 4 – 7).

3.3. Confrontación de perfiles de Disolución

3.3.1. Modelo dependiente

Tabla 12-3: Ajuste de perfiles de disolución a diferentes modelos matemáticos dependientes

MODELO DEPENDIENTE	MEDICAMENTOS			
	L	N	G	B
ORDEN CERO	00.079	00.079	00.080	00.080
PRIMER ORDEN	00.070	00.070	00.066	00.069
HIGUCHI	00.071	00.071	00.071	00.071
KORSMEYER-PEPPAS	00.053	00.051	00.052	00.055
HIXSON-CROWELL	00.073	00.072	00.070	00.072

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

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 (Encalada y Sánchez, 2018, pp. 410 – 415).

Los ajustes realizados para cada perfil con los diferentes modelos matemáticos se muestran en la Tabla 12-3.

3.3.2. Modelo independiente

Tabla 13-3: Factores de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos genéricos en contraste con Glucofage® mediante el método del modelo independiente.

Modelo Independiente	Laboratorio		
	L	N	B
f1	8,65	5,75	3,14
f2	55,86	63,67	75,40

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

El enfoque de este método se basó en establecer un factor de similitud, f2, y un factor de diferencia, f1, de acuerdo a Cook et al. (2012, p. 5) 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 $f2 \geq 50$ 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 (Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15). En la Tabla 13-3 se indican los resultados obtenidos para este método evidenciándose que el perfil de las tabletas de metformina de 500mg son similares al innovador.

CONCLUSIONES

- Se determinó la calidad farmacéutica de comprimidos con Metformina Clorhidrato de 500 mg a través de pruebas aplicadas a cada comprimido y resultando el promedio de los mismos en: valoración de características organolépticas, donde se notaron que todas fueron aceptadas; características geométricas, donde el promedio de las tabletas fueron aceptadas en cada laboratorio; uniformidad de contenido en los que los laboratorios Labovida y Nifa no fueron aceptados, ya que no garantizan que el principio activo se encuentre distribuido uniformemente en el comprimido, pruebas de disgregación que, según USP 39, todos los comprimidos cumplieron con el límite de tiempo para su disgregación y pruebas de disolución en los que todos los laboratorios consiguieron alcanzar el límite permitido de porcentaje de Metformina Clorhidrato disuelto.
- Se elaboró el perfil de disolución a partir de laboratorios que expenden Metformina Clorhidrato de 500 mg, incluido Glucofage®, mediante la utilización del Aparato 2 USP 39, siguiendo el proceso del marco metodológico, se pudo notar que todos cumplen una cinética de disolución similar a Glucofage. 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.
- La cantidad de Metformina Clorhidrato de 500 mg contenido en fármacos genéricos y Glucofage®, se midió a través de tablas obtenidas en la elaboración del perfil de disolución tomando en cuenta que el porcentaje de Metformina se encontró de acuerdo con USP, en el rango permitido de $100\pm 5\%$ del contenido indicado en la presentación del comprimido.
- La confrontación estadística de los medicamentos genéricos con respecto a Glucofage®, 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 los comprimidos es semejante al innovador en todos laboratorios, por lo tanto, los 3 grupos de medicamentos genéricos analizados de tabletas de metformina clorhidrato de 500 mg son equivalentes farmacéuticos con su innovador

RECOMENDACIONES

- Se recomienda para este tipo de estudios trabajar con la mayor cantidad de marcas comerciales presentes en el país para de esta manera abarcar una mayor cantidad de medicamentos y evaluar con garantía de su seguridad y eficiencia en cuanto al uso que puede generarse en la población, de esta manera obteniendo 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 al presente siendo en el marco de lo posible la utilización de los mismos medicamentos genéricos para de esta manera contrastar, corroborar o inclusive refutar no de resultados obtenidos en este trabajo.
- De igual manera se recomienda realizar más estudios de este carácter con diferentes medicamentos de uso frecuente y que sean de alto impacto a nivel nacional con el fin de que en el país se encuentren disponibles medicamentos más accesibles económicamente y que se encuentra en mayor cantidad para el uso de los pacientes con el objetivo de mejorar la calidad de vida de estos.
- La Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia sanitaria (ARCSA) debe impulsar de mejor manera y promover este tipo de estudios para lograr una comercialización y dispensación de medicamentos que sean equivalentes farmacéuticos en el país; De igual manera se debe ofrecer información mucho más clara y concisa acerca de los estudios clínicos que ya se hayan realizado y de los proyectos que estén por realizarse.
- Se recomienda a nivel universitario implementación de estudios de bioequivalencia como prácticas de laboratorio para que los estudiantes puedan adquirir los conocimientos y la experiencia necesaria en el campo profesional y de esta manera se aporte información importante al país y que sea de calidad y relevancia en la seguridad de los medicamentos.
- Por último, se recomienda la complementación de este trabajo con un estudio in vivo a fin de observar la correlación existente entre los ensayos in vitro e in vivo haciendo posible en un futuro qué sé de la bioexención del principio activo Metformina Clorhidrato.

GLOSARIO

Absorción: proceso que lleva un fármaco desde la administración de un fármaco a la circulación sistémica y afecta la velocidad y la concentración a la que un fármaco puede llegar a su lugar de efecto deseado (Grogan y Preuss, 2021: 1A).

Biguanidas: son compuestos en los que dos fracciones de guanidina se fusionan para formar un sistema altamente conjugado, son altamente básicas y cuenta con diversas aplicaciones terapéuticas como: antipalúdicos, antidiabéticos, antivirales, anticancerígenos, antibacterianos, antifúngicos, antituberculosos, antifiláricos, anti-VIH, así como otras actividades biológicas (Kathuria et al, 2021, p. 11).

Fosforilación: mecanismo más común e importante de regulación aguda y reversible de la función de las proteínas y es fundamental para la regulación de la mayoría de los aspectos de la función celular (Sefton, 1998, pp. 14 – 15).

Glucogenólisis: vía bioquímica en la que el glucógeno se descompone en glucosa-1-fosfato y glucosa y cuya reacción tiene lugar en los hepatocitos y los miocitos, el proceso está bajo la regulación de dos enzimas clave: la fosforilasa quinasa y la glucógeno fosforilasa (Paredes y Mohiuddin, 2021: 1A).

Gluconeogénesis: vía por la cual se forma la glucosa a partir de precursores no hexosas como el glicerol, el lactato, el piruvato y los aminoácidos glucogénicos (Melkonian, 2022: 1A).

Estado estacionario: cantidad de un fármaco que se absorbe es la misma cantidad que se elimina del cuerpo cuando el fármaco se administra de forma continua o repetida, es decir es la concentración de la droga en el cuerpo se mantiene constante (Wadhwa y Cascella, 2021: 1A)

Hipoglucemiante: medicamento utilizados para tratar el aumento de la producción de glucosa hepática, están diseñados para corregir esta anomalía metabólica (Lorenzati et al, 2010, pp. 3005 – 3020).

Insulina: es una hormona peptídica secretada por las células β de los islotes pancreáticos de Langerhans y mantiene los niveles normales de glucosa en sangre (Wilcox, 2005, p. 19).

Liberación: proceso por el cual el fármaco se libera de su forma de dosificación farmacéutica y se lo considera cuando se habla de medicamentos orales (Grogan y Preuss, 2021: 1A).

Lotes: determinada cantidad de un fármaco u otro material que pretende tener un carácter y una calidad uniformes dentro de límites definidos y se fabrica de acuerdo con una sola orden de producción durante la misma fabricación (Cole y Johnson, 2018, pp. 1 – 3).

Postprandial: el período que comprende y sigue a una comida, se utiliza la prueba de glucosa postprandial para medir el azúcar en la sangre después de los procesos metabólicos que se generan a partir del consumo de algún alimento (Lefebvre y Scheen, 1998, p. 63-68).

Principio activo: toda sustancia química o mezcla de sustancias relacionadas, de origen natural o sintético, que poseen un efecto farmacológico específico que es utilizado para crear un producto farmacéutico y/o cosmético (Capasso et al., 2003, pp. 31-44).

BIBLIOGRAFÍA

ALBA, S. Diabetes. *Riojasalud*. 2020.

BAENA, Y., DALLOS, L., MANZO, R. and PONCE, L. Estandarización de celdas de Franz para la realización de ensayos de liberación de fármacos a partir de complejos con polielectrolitos. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, vol. 4, no. 2 (2011), pp. 179–180.

BARZALLO MACÍAS, R.J., *Estudio Comparativo de los parámetros de calidad de las tabletas de metformina 500 mg genérica frente al medicamento innovador*. Guayaquil: 2019.

BAYAS, M., RIVERA, J., SAMANIEGO, E. and ASADOBAY, P. Mortalidad en pacientes diabéticos hospitalizados en el Hospital de Puyo, provincia Pastaza, Ecuador. *Scielo*, vol. 18, no. 1 (2020).

BLANCO BAZACO, R. Calidad en la Industria Farmacéutica. *Maculart.com*. 2017

BLOCK, L., et al. Pharmaceutical equivalence of metformin tablets with various binders. *Revista de Ciencias Farmacéuticas, Básicas y Aplicada*, vol. 29, no. 1 (2008).

BORJAS, L. Pruebas básicas para el control de calidad de medicamentos. 2015.

CAPASSO, Francesco, et al. Active principles. En *Phytotherapy*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2003. p. 31-44.

CARRILLO, M., MORALES, J., ALONSO, A. Estudio Comparativo De La Calidad De Tabletas De Metformina De Patente Con Tabletas De Metformina Intercambiables De Venta En La Ciudad De Guanajuato. *Jóvenes en la Ciencia*, vol. 2, no. 2 (2017).

Centro de control total de cualidades. [en línea]. Disponible en: <http://www.cencon.com.mx/content/view/31/57/>, 2008.

CHASI JÁCOME, M. Influencia de las condiciones de almacenamiento en la calidad y en los perfiles de disolución de tabletas de metformina. 2017. Quito: Universidad Central del Ecuador.

CIMA. Ficha Técnica Metformina STADA 850 mg Comprimidos Recubiertos Con Película EFG. 2017.

COLE, Kevin P.; JOHNSON, Martin D. Continuous flow technology vs. the batch-by-batch approach to produce pharmaceutical compounds. *Expert review of clinical pharmacology*, 2018, vol. 11, no 1, p. 1-3.

CONGET, I. Diagnóstico, clasificación y patogenia de la diabetes mellitus. *Revista Española de Cardiología*, vol. 55, no. 5 (2002). ISSN 03008932. DOI 10.1016/S0300-8932(02)76646-3.

COOK, H., JÁUREGUI, G., RUBIO, K. and CRUZ, L. Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de diferentes agencias regulatorias en el cálculo de *f*₂. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, vol. 43, no. 3 (2012).

COSTA, P.; SOUSA LOBO, J.M. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 13, no. 2 (2001), pp. 123–133. ISSN 09280987. DOI 10.1016/S0928-0987(01)00095-1.

DÍAZ, C. Descubren que la metformina modula la composición de la microbiota intestinal en pacientes con diabetes tipo 2. *Arsenal terapéutico*. 2018.

ENCALADA, R.; SÁNCHEZ, S. *Equivalencia farmacéutica in vitro de metformina clorhidrato frente a Glucofage*. Cuenca: Universidad de Cuenca. 2018.

FONSECA, J.; GARZÓN, P. Efecto de la fuerza de compresión sobre los atributos críticos de calidad en tabletas de liberación inmediata de furosemida. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, vol. 46, no. 2 (2017). ISSN 1909-6356. DOI 10.15446/rcciquifa.v46n2.67958.

GRACIA, S., HERNÁNDEZ, M.; NÁJERA, B. Comparación de la calidad de tabletas de patente, genéricas y elaboradas para el sector salud para el control de diabetes. *Ciencia UANL*, vol. 2, no. 2 (2004). pp. 184–189.

GRANDE, M. et al. Equivalencia terapéutica evaluada mediante estudios in vitro de medicamentos multifuentes: Estudio de casos de amoxicilina, doxiciclina y fluconazol en Lima, Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, vol. 36, no. 1 (2019), pp. 74. ISSN 1726-4642. DOI 10.17843/rpmesp.2019.361.3912.

GREGORY, A., et al. Farmacopea de los Estados Unidos USP 39. *USP 39*. 39. 2015.

GROGAN, Sean; PREUSS, Charles V. Pharmacokinetics. En StatPearls [En línea]. StatPearls Publishing, 2021.

HAYES, J.P. Diabetes mellitus tipo 1. *Revista de la sociedad Boliviana de Pediatría*, vol. 47, no. 2 (2008).

LEFEBVRE, P. J.; SCHEEN, A. J. The postprandial state and risk of cardiovascular disease. *Diabetic Medicine*, 1998, vol. 15, no S4 4, p. 63-68.

LE PELLETTIER, et al. Metformin alleviates stress-induced cellular senescence of aging human adipose stromal cells and the ensuing adipocyte dysfunction. *eLife*, vol. 10 (2021). ISSN 2050-084X. DOI 10.7554/eLife.62635.

LIFSHITZ GUINZBERG, A. Las alternativas farmacéuticas (Medicamentos innovadores, de patente, genéricos, similares y otros). *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, vol. 54, no. 5 (2011).

LORENZATI, Bartolomeo, et al. Oral hypoglycemic drugs: pathophysiological basis of their mechanism of action. *Pharmaceuticals*, 2010, vol. 3, no 9, p. 3005-3020.

MARTINEZ CARRANZA, B.P., Influencia del recubrimiento acuoso en el método de lacado y en los perfiles de disolución de la Claritromicina. 2015. Quito: Universidad Central del Ecuador.

MATA CASES, M. 2008. Metformina y diabetes mellitus tipo 2. *Atención Primaria*, pp. 149.

MELKONIAN, Erica A.; ASUKA, Edinen; SCHURY, Mark P. Physiology, gluconeogenesis. En *StatPearls* [En línea]. StatPearls Publishing, 2022.

NAVARRO, G.; CABRAL, P. Aplicación de métodos modelo-dependiente y modelo-independiente en el desarrollo de una formulación de comprimidos de Captopril. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas*, vol. 38, no. 1 (2009).

ORTIZ PRADO, E., GALARZA, C., CORNEJO LEÓN, F. and PONCE, J.,. Acceso a medicamentos y situación del mercado farmacéutico en Ecuador. *Pan American Journal*, vol. 36, 2014, pp. 1–6.

PAREDES-FLORES, Manuel A.; MOHIUDDIN, Shamim S. Biochemistry, Glycogenolysis. En *StatPearls* [En línea]. StatPearls Publishing, 2021.

PELLETIER, A.L. Metformin Stinks, Literally. *Annals of Internal Medicine*, vol. 152 (2010), no. 4, pp. 267. ISSN 0003-4819. DOI 10.7326/0003-4819-152-4-201002160-00023.

PÉREZ, M., OROBIO, Y. and BAENA, Y. Estudio comparativo de liberación in vitro de metformina, a partir de dos productos multifuente de liberación inmediata, comercializados en Colombia. *Revista Colombiana de Ciencias Químicas Farmacéuticas*, vol. 41 (2013), pp. 189.

POLIO, C., Perfiles de disolución. 2014. *Prezi.com*.

KATHURIA, Deepika, et al. Biguanides: Species with versatile therapeutic applications. *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 219 (2021), p. 11.

RAMÍREZ GAVIDIA, J.L. Estudio de Bioequivalencia in vitro de anticonvulsivantes en fármacos comerciales y genéricos con Carbamazepina. 2014. Riobamba: s.n.

REDONDO, L. Estudios De Equivalencia In Vitro De Formulaciones Genéricas. 2015. Madrid.

SEFTON, Bartholomew M. Overview of protein phosphorylation. *Current protocols in cell biology*, 1998, no 1, p. 14 – 15

TORRES BENAVIDES, G.M. Determinación de la intercambiabilidad in vitro de comprimidos de metformina de 500 mg y 850 mg comercializados en el país. 2020. Quito: Universidad Central del Ecuador.

WADHWA, Raoul R.; CASCELLA, Marco. Steady state concentration. En *StatPearls* [En línea]. StatPearls Publishing, 2021.

WHO. Quality control, 2018

WILCOX, Gisela. Insulin and insulin resistance. *Clinical biochemist reviews*, vol. 26, no 2 (2005), p. 19.

ZABIDI, N., et al. Quality assurance in learning material development at OUM. *Asian Association of Open Universities Journal*, vol. 12, no. 1 (2017).

ZHANG, Y., et al. DDSolver: An Add-In Program for Modeling and Comparison of Drug Dissolution Profiles. *The AAPS Journal*, vol. 12, no. 3 (2010), pp. 263–271. ISSN 1550-7416. DOI 10.1208/s12248-010-9185-1.

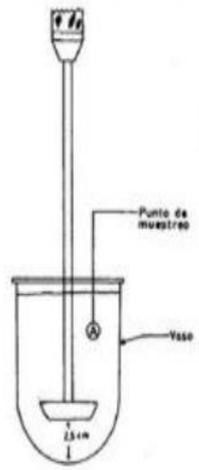
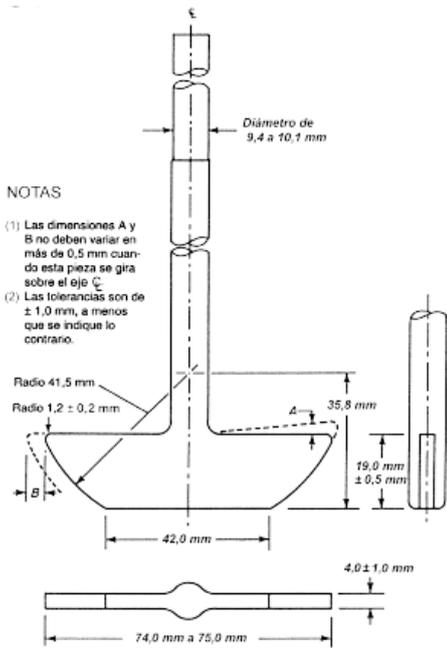
 **D.B.R.A.I.**

Ing. Cristian Castillo



ANEXOS

ANEXO A: FICHA DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL APARATO 2: EQUIPO DE PALETAS DESCRITO POR LA USP.

Características del Aparato 2: Equipo de paletas	
<p>Vasos de disolución: En general son de 6 a 8 vasos con capacidad de almacenar hasta 1 litro del medio de disolución (ver a)</p>	 <p style="text-align: center;">a) Estructura del vaso de disolución</p>
<p>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.</p>	
<p>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 una 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 (ver b)</p>	 <p style="text-align: center;">b) Características de la paleta de disolución</p>
<p>Baño termorregulador: Su función es mantener la temperatura del medio de disolución empleado la cuál según la USP debe mantenerse a $37 \pm 5 \text{ }^\circ\text{C}$</p>	

Fuente: (Encalada y Sánchez, 2018, pp. 410 – 415; Gregory et al., 2015, pp. 4 – 15).

Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

ANEXO B: LOTES DE MEDICAMENTOS DE METFORMINA 500 MG DE DISTINTAS CASAS COMERCIALES.



Casa comercial y Laboratorios farmacéuticos para Metformina 500 mg



Glucofage



Nifa



Labovida



Berkanafarma

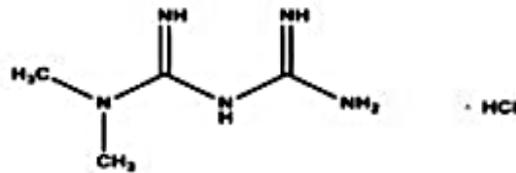
Realizado por: Dávila Hernández, Carlos, 2022

ANEXO C: CERTIFICADO DEL ESTÁNDAR DE METFORMINA GRADO ANALÍTICO



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 250 mg

Warning: Narcotic Food and Drug Administration

Do not use. For quantitative applications, use a value of 0.166 mg of metformin hydrochloride per mg of material on the label. Keep container tightly closed. Store in a cool place. Keep away from heat.

USP 1162, Pharmacopeia, Rockville, MD, 4107-07-0108
CA 11, 1162-11
www.usp.org

Reference standard for USP Metformin

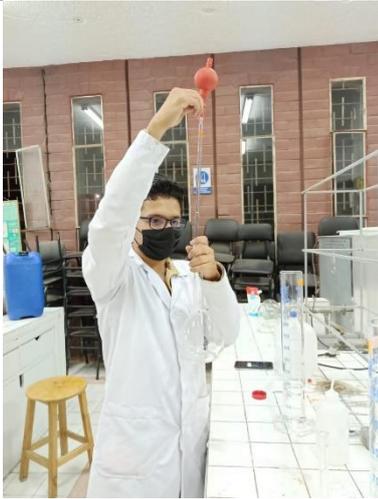
For more information, visit us at www.usp.org

Metformin Hydrochloride, USP Reference Standard, is a white to off-white powder. It is soluble in water, slightly soluble in alcohol, and insoluble in ether. It is stable in the dark at room temperature. It is a weakly acidic salt of a weakly basic drug. It is a white to off-white powder. It is stable in the dark at room temperature. It is a weakly acidic salt of a weakly basic drug.

Jeri L. Ioth

Quality Assurance

**ANEXO D: ENSAYO DE DISGREGACIÓN APLICADO A LOS LOTES DE METFORMINA
500 MG.**



Preparación de solución buffer



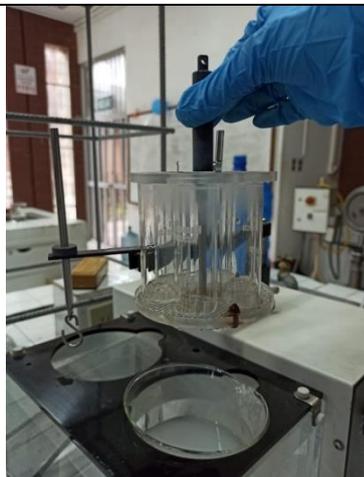
Lectura de pH 6,8 en buffer de fosfatos



Comprobación de rejilla tras ensayo de
disgregación



Programación del Disgregador



Finalización ensayo de disgregación



Verificación de peso

ANEXO E: ENSAYO DE DUREZA Y DISOLUCIÓN APLICADO A LOS LOTES DE METFORMINA 500 MG



Programación de durómetro



Colocación de comprimido en durómetro



Lectura prueba de dureza



Programación del disolutor



Toma de alícuota del ensayo de disolución para medición



Lectura de Absorbancias en Espectrofotómetro