



**UTMACH**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE  
METFORMINA DE 500 mg Y 850 mg COMPARADO CON EL  
MEDICAMENTO INNOVADOR.**

**CHUCHUCA VÉLEZ BRANDO JOSÚE  
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**BELTRAN ROSALES CHRISTOPHER ADONNIS  
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**MACHALA  
2024**



**UTMACH**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS  
GENÉRICOS DE METFORMINA DE 500 mg Y 850 mg  
COMPARADO CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR.**

**CHUCHUCA VÉLEZ BRANDO JOSÚE  
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**BELTRAN ROSALES CHRISTOPHER ADONNIS  
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**MACHALA  
2024**



**UTMACH**

**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD**

**CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**TRABAJOS EXPERIMENTALES**

**CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS  
GENÉRICOS DE METFORMINA DE 500 mg Y 850 mg  
COMPARADO CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR.**

**CHUCHUCA VÉLEZ BRANDO JOSÚE  
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**BELTRAN ROSALES CHRISTOPHER ADONNIS  
BIOQUIMICO FARMACEUTICO**

**DUTAN TORRES FAUSTO BALDEMAR**

**MACHALA  
2024**

# CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE METFORMINA DE 500 mg Y 850 mg COMPARADO CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR.

*por* Christopher Adonnis Beltrán Rosales

---

**Fecha de entrega:** 08-ago-2024 09:46a.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2429055607

**Nombre del archivo:** DE\_500\_mg\_Y\_850\_mg\_COMPARADO\_CON\_EL\_MEDICAMENTO\_INNOVADOR..docx  
(593.92K)

**Total de palabras:** 14403

**Total de caracteres:** 75307

# CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE METFORMINA DE 500 mg Y 850 mg COMPARADO CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR.

## INFORME DE ORIGINALIDAD

1 %

INDICE DE SIMILITUD

1 %

FUENTES DE INTERNET

0 %

PUBLICACIONES

1 %

TRABAJOS DEL ESTUDIANTE

## FUENTES PRIMARIAS

1	Submitted to Universidad Francisco de Vitoria	<1 %
	Trabajo del estudiante	
2	www.e-medicum.com	<1 %
	Fuente de Internet	
3	Submitted to Instituto Politecnico Nacional	<1 %
	Trabajo del estudiante	
4	ciss.insp.mx	<1 %
	Fuente de Internet	
5	Submitted to Universidad Cesar Vallejo	<1 %
	Trabajo del estudiante	
6	gacetasanitaria.org	<1 %
	Fuente de Internet	
7	www.inss.org.ni	<1 %
	Fuente de Internet	
8	local.attac.org	<1 %
	Fuente de Internet	

9	Submitted to Universidad Nacional de San Cristóbal de Huamanga Trabajo del estudiante	<1 %
10	Submitted to Pontificia Universidad Católica del Ecuador - PUCE Trabajo del estudiante	<1 %
11	Submitted to Universidad Católica De Cuenca Trabajo del estudiante	<1 %
12	catalonica.bnc.cat Fuente de Internet	<1 %
13	potsdam.parmerasa.eu Fuente de Internet	<1 %
14	www.mtxzone.com Fuente de Internet	<1 %
15	www.slideshare.net Fuente de Internet	<1 %

Excluir citas

Apagado

Excluir coincidencias < 10 words

Excluir bibliografía

Apagado

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

Los que suscriben, CHUCHUCA VÉLEZ BRANDO JOSÚE y BELTRAN ROSALES CHRISTOPHER ADONNIS, en calidad de autores del siguiente trabajo escrito titulado CALIDAD BIOFARMACÉUTICA DE COMPRIMIDOS GENÉRICOS DE METFORMINA DE 500 mg Y 850 mg COMPARADO CON EL MEDICAMENTO INNOVADOR., otorgan a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tienen potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

Los autores declaran que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

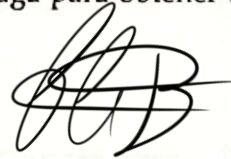
Los autores como garantes de la autoría de la obra y en relación a la misma, declaran que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asumen la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.



CHUCHUCA VÉLEZ BRANDO JOSÚE

0750682452



BELTRAN ROSALES CHRISTOPHER ADONNIS

0750459653

## **DEDICATORIA**

Agradezco profundamente a Dios, fuente de luz y guía en cada paso de mi camino, por haberme acompañado en la culminación de este trabajo y el fin de mis estudios universitarios. Su presencia ha sido mi refugio en los momentos de incertidumbre, y su fortaleza me permitió superar cada desafío que se presentó.

A mi madre, Dora Rosales, la raíz firme que ha nutrido cada uno de mis sueños con amor incondicional y sacrificios incansables, gracias por ser mi mayor apoyo. A mi hermana, Denis Beltrán, que no solo ha sido una hermana, sino también otra madre, cuya luz ha iluminado mi camino en los momentos más oscuros. A mis dos hermanos y a mi padre, quienes han sido el tronco fuerte que me ha sostenido, brindándome el soporte necesario para crecer y florecer.

A mi leal compañera, Moon, mi mascota, cuya silenciosa y fiel compañía ha sido un bálsamo en los días difíciles, recordándome la belleza de las pequeñas cosas. A mi amigo Bryan, siempre presente como un sol que nunca se apaga, agradezco por estar allí cuando más lo necesitaba. A mi amiga Génesis, por ser el viento que me impulsó en los momentos de duda, ayudándome a avanzar ante cualquier duda que tenía dentro de la carrera.

Y, finalmente, aquella flor maravillosa, mi girasol, quien una vez estuvo a mi lado. Aunque ya no estés conmigo, quiero que sepas que fuiste la fuerza que me motivó a alcanzar la cima de esta montaña. Tu presencia fue el sol que hizo florecer mi esperanza y determinación, y aunque ya no compartamos el mismo jardín, espero que te sientas orgullosa y feliz por todo lo que he logrado y por el futuro que me espera. Este logro también es tuyo, una parte de ese girasol que nunca dejará de girar hacia la luz, buscando siempre lo mejor, como tú me enseñaste a hacerlo.

**Christopher Adonnis Beltrán Rosales**



Primeramente, quiero agradecer a Dios por estar siempre presente en todo momento de mi vida, en mis mejores y peores momentos durante este largo camino universitario, el cual ya ha llegado a su fin.

A mis padres Otto Chuchuca y Sonia Vélez, que me han apoyado incondicionalmente para culminar esta carrera, a la que agradeceré eternamente el sacrificio que han hecho en estos años para siempre brindarme lo mejor; y espero algún día poder devolverle todo esto y mucho más.

A mi hermano Ivan Chuchuca que, aunque la mayoría del tiempo pasamos peleando por simplicidades, siempre está pendiente de mí y trata de darme los mejores consejos.

A mi tía Katherine Paladines, abuela Digna Chuchuca y primo Bryan Vásquez, que siempre me han ayudado y apoyado en todo momento, así sea en la cosa más mínima, siempre tuve su apoyo.

Por último, quiero dedicar este trabajo a todo mi grupo de amigos, Karla, Nayeli, Christopher, Dayana, Melanie y Jason, quien hicieron que esta experiencia universitaria fuera la mejor de todas, gracias grupito "Los Tílines".

**Brando Josué Chuchuca Vélez**

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que hicieron posible la realización de este trabajo. En primer lugar, a la BQF. Guzmán Heras Lidia Elizabeth, docente de TITULACIÓN II, por su incansable guía, dedicación y valiosas sugerencias, que fueron fundamentales para el desarrollo de esta investigación. Extiendo un agradecimiento especial al BQF. Dután Torres Fausto Baldemar, mi tutor y especialista principal, por su invaluable apoyo técnico y orientación en cada etapa del proyecto, cuya experiencia fue esencial para la culminación de este trabajo. Agradezco profundamente a Tocto León Jefferson Manuel, mi cotutor, por su compromiso, sus aportes significativos y por facilitarnos la realización de ensayos en el laboratorio. Asimismo, expreso mi gratitud a los especialistas García Mir Viviana SD y Valverde Durán Sergio Andrés, cuyas observaciones y asesorías mejoraron la calidad y precisión de esta investigación. A mi compañero de tesis, Brando Josue Chuchuca Velez, le agradezco por su colaboración y dedicación a lo largo de este viaje académico, que ha sido una experiencia de aprendizaje invaluable. Finalmente, mi más profundo agradecimiento es para la Universidad Técnica de Machala, por proporcionar los recursos indispensables para la ejecución de este proyecto. Sin el apoyo de todos ustedes, este trabajo no habría sido posible. Gracias.

**Christopher Adonnis Beltrán Rosales**

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han apoyado a lo largo de este proceso. En primer lugar, a mi tutor, el Bioquímico Farmacéutico Dután Torres Fausto Baldemar, por su invaluable guía, conocimientos y apoyo durante toda la realización de esta tesis. Su dedicación y compromiso fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

Agradezco también a mi cotutor, Tocto León Jefferson Manuel, por su constante orientación y consejos, que fueron clave para superar los retos que se presentaron en el camino.

Mi gratitud se extiende a la docente de Titulación I, Bioquímica Farmacéutica Sanchez Prado Raquel Estefanía, MS., y a la docente de Titulación II, Bioquímica Farmacéutica Guzmán Heras Lidia Elizabeth, por su apoyo académico y por compartir su experiencia y sabiduría, lo que contribuyó significativamente al éxito de esta investigación.

Agradezco profundamente a los especialistas García Mir Viviana SD y Valverde Durán Sergio Andrés, quienes aportaron con su conocimiento técnico y experticia, lo que fue crucial para la culminación de este trabajo.

Asimismo, quiero expresar mi agradecimiento a mi compañero de tesis, Christopher Beltrán, por su colaboración, esfuerzo conjunto y por haber compartido conmigo este importante desafío académico.

Finalmente, quiero agradecer a la Universidad Técnica de Machala por brindarme la oportunidad de formarme profesionalmente y por ser el espacio donde se desarrolló este proyecto.

**Brando Josué Chuchuca Vélez**

## RESUMEN

En Ecuador, la diabetes mellitus (DM) sigue siendo una preocupación crítica de salud pública con una prevalencia del 10% y una alta mortalidad. En 2023, la diabetes causó aproximadamente 6,500 muertes, un aumento significativo respecto a las 5,064 reportadas en 2015. La metformina continúa siendo el tratamiento de primera línea para la DM tipo 2 en el 84% de los pacientes. Sin embargo, persisten dudas sobre la efectividad de los medicamentos genéricos en comparación con los innovadores, lo que hace crucial demostrar su calidad biofarmacéutica para su aceptación en el mercado farmacéutico ecuatoriano.

El objetivo del estudio fue determinar la bioequivalencia "in vitro" de los medicamentos genéricos de metformina de 500 mg y 850 mg comercializados en la ciudad de Pasaje, comparándolos con el innovador Glucofage®. Se analizaron comprimidos de metformina de 500 mg de seis laboratorios farmacéuticos y de 850 mg de siete laboratorios, utilizando métodos físicos y químicos basados en la Farmacopea de los Estados Unidos USP47-NF42 del 2024.

Una vez obtenida la información, los datos se anonimizaron y registraron en una base de datos creada con Microsoft Office Excel 365, versión 2024. Luego, se utilizó el programa DATAtab para el análisis estadístico descriptivo. Se agruparon las variables cuantitativas en rangos y se calcularon la media y la desviación estándar para expresar los resultados. Además, se realizaron pruebas de hipótesis, incluyendo ANOVA sin medidas repetidas para obtener el p-valor, y pruebas post-hoc de Bonferroni para la comparación por pares de las variables y determinar diferencias significativas. Se efectuó una curva de calibración y análisis de regresión lineal para evaluar la relación entre variables, utilizando el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) para medir la proporción de variabilidad explicada. También se calculó el coeficiente de variación (CV) para evaluar la dispersión relativa de los datos en relación con la media. Este enfoque integral aseguró un análisis estadístico robusto, proporcionando una comprensión detallada de los datos y garantizando la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos.

Los resultados de los comprimidos de metformina de 500 mg y 850 mg, tanto genéricos como innovadores, cumplieron con los ensayos de características organolépticas, dimensiones, tiempo de desintegración, variación de peso, valoración del contenido y

friabilidad. Los perfiles de disolución mostraron que la mayoría de los genéricos son bioequivalentes al innovador, liberando más del 85% del principio activo en los primeros 30 minutos. Sin embargo, el genérico F de los comprimidos de 500 mg no cumplió con los factores de diferencia (f1) y similitud (f2). En cuanto al análisis de porcentaje de eficiencia y tiempo medio de disolución (TMD), todos los medicamentos genéricos cumplieron con los parámetros establecidos, destacando el genérico B por superar al innovador en ambos parámetros, mostrando un mayor porcentaje de eficiencia y un TMD más rápido.

En conclusión, se analizaron las características fisicoquímicas de los medicamentos genéricos e innovadores de metformina en dos dosis: 500 mg y 850 mg. La mayoría de los genéricos demostraron ser bioequivalentes al innovador, excepto el genérico F de los comprimidos de 500 mg.

**Palabras claves:** diabetes mellitus, metformina, medicamentos genéricos, perfil de disolución, bioequivalencia.

## ABSTRACT

In Ecuador, diabetes mellitus (DM) remains a critical public health concern with a prevalence of 10% and high mortality. In 2023, diabetes caused approximately 6,500 deaths, a significant increase from the 5,064 reported in 2015. Metformin continues to be the first-line treatment for type 2 DM in 84% of patients. However, doubts persist regarding the effectiveness of generic medications compared to innovative ones, making it crucial to demonstrate their biopharmaceutical quality for acceptance in the Ecuadorian pharmaceutical market. The study aimed to determine the "in vitro" bioequivalence of generic metformin medications of 500 mg and 850 mg marketed in the city of Pasaje, compared to the innovative Glucofage®. Metformin tablets of 500 mg from six pharmaceutical laboratories and 850 mg from seven laboratories were analyzed using physical and chemical methods based on the United States Pharmacopeia USP47-NF42 del 2024.

After obtaining the information, the data was anonymized and recorded in a database created with Microsoft Office Excel 365, version 2024. The DATAtab program was then used for descriptive statistical analysis. Quantitative variables were grouped into ranges, and the mean and standard deviation were calculated to express the results. Hypothesis tests, including ANOVA without repeated measures to obtain the p-value, and Bonferroni post-hoc tests for pairwise comparison of variables to determine significant differences were performed. A calibration curve and linear regression analysis were conducted to evaluate the relationship between variables, using the coefficient of determination ( $R^2$ ) to measure the proportion of explained variability. The coefficient of variation (CV) was also calculated to assess the relative dispersion of the data concerning the mean. This comprehensive approach ensured robust statistical analysis, providing a detailed understanding of the data and ensuring the validity and reliability of the obtained results.

The results of the 500 mg and 850 mg metformin tablets, both generic and innovative, met the tests for organoleptic characteristics, dimensions, disintegration time, weight variation, content valuation, and friability. The dissolution profiles showed that most generics are bioequivalent to the innovator, releasing more than 85% of the active ingredient within the first 30 minutes. However, the 500 mg generic F did not meet the difference ( $f_1$ ) and similarity ( $f_2$ ) factors. Regarding the analysis of efficiency percentage and mean dissolution time

(TMD), all generic medications met the established parameters, with generic B surpassing the innovator in both parameters, showing a higher efficiency percentage and a faster TMD.

In conclusion, the physicochemical characteristics of generic and innovative metformin medications in two doses, 500 mg and 850 mg, were analyzed. Most generics proved to be bioequivalent to the innovator, except for the 500 mg generic F.

**Keywords:** diabetes mellitus, metformin, generic medications, dissolution profile, bioequivalence.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS.....	3
Objetivo General.....	3
Objetivos Específicos .....	3
1. MARCO TEÓRICO.....	4
1.1 Diabetes Mellitus .....	4
1.1.1 <i>Definición y características de la Diabetes Mellitus</i> .....	4
1.1.2 <i>Prevalencia de diabetes mellitus en Ecuador</i> .....	5
1.1.3 <i>Impacto social de la diabetes mellitus</i> .....	5
1.2 Metformina.....	6
1.2.1 <i>Características físicas y químicas</i> .....	6
1.2.2 <i>Mecanismo de acción de la metformina</i> .....	6
1.2.3 <i>Farmacocinética de la metformina</i> .....	7
1.2.4 <i>Indicaciones terapéuticas de la metformina</i> .....	7
1.2.5 <i>Efectos adversos de la metformina</i> .....	7
1.3 Bioequivalencia.....	7
1.4 Medicamento genérico e innovador.....	8
1.5 Equivalencia y alternativa farmacéutica.....	8
1.6 Biodisponibilidad.....	9
1.7 Intercambiabilidad .....	9



1.8	Parámetros farmacocinéticos.....	9
1.9	Estudios in vitro .....	10
1.10	Sistema clasificación biofarmacéutica .....	11
1.11	Perfil de disolución .....	12
1.12	Factor de diferencia y factor de similitud .....	12
1.13	Control de calidad de comprimidos.....	13
1.14	Características organolépticas.....	14
1.15	Características geométricas.....	14
1.16	Peso promedio.....	14
1.17	Dureza .....	15
1.18	Friabilidad .....	15
1.19	Tiempo de desintegración .....	15
1.20	Variación de peso .....	16
1.21	Valoración .....	16
2.	METODOLOGÍA.....	17
2.1	Tipo y diseño de investigación .....	17
2.2	Enfoque de investigación .....	17
2.3	Hipótesis .....	17
2.3.1	<i>Hipótesis Nula (H<sub>0</sub>)</i> .....	17
2.3.2	<i>Hipótesis Alternativa (H<sub>1</sub>)</i> .....	17
2.4	Variables .....	17

2.4.1 <i>Variable independiente</i> .....	17
2.4.2 <i>Variable dependiente</i> .....	17
2.5 Sujeto/s o unidad/es de análisis .....	17
2.6 Materiales y métodos.....	17
2.7 Proceso de recolección .....	19
2.8 Métodos y técnicas de procesamiento.....	20
2.8.1 <i>Características organolépticas</i> .....	20
2.8.2 <i>Características geométricas</i> .....	20
2.8.3 <i>Variación de peso</i> .....	20
2.8.4 <i>Dureza</i> .....	20
2.8.5 <i>Friabilidad</i> .....	21
2.8.6 <i>Tiempo de desintegración</i> .....	22
2.8.7 <i>Perfil de Disolución</i> .....	22
2.8.8 <i>Valoración</i> .....	22
2.8.9 <i>Uniformidad de contenido</i> .....	23
2.9 Análisis de datos.....	23
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	25
3.1 Características organolépticas de comprimidos de metformina de 500 mg .....	25
3.2 Características organolépticas de comprimidos de metformina de 850 mg .....	26
3.3 Dimensiones de medicamentos de metformina 500 mg.....	27
3.4 Dimensiones de medicamentos de metformina 850 mg.....	28

3.5 Friabilidad de medicamentos de metformina 500 mg .....	30
3.6 Friabilidad de medicamentos de metformina 850 mg .....	31
3.7 Dureza de medicamentos de metformina de 500 mg .....	32
3.8 Dureza de medicamentos de metformina de 850 mg .....	33
3.9 Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 500 mg.....	35
3.10 Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 850 mg.....	36
3.11 Variación de peso de medicamentos de metformina de 500 mg .....	37
3.12 Variación de peso de medicamentos de metformina de 850 mg.....	38
3.13 Valoración de medicamentos de metformina de 500 mg.....	39
3.14 Valoración de medicamentos de metformina de 850 mg.....	41
3.15 Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 500 mg .....	42
3.16 Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 850 mg .....	44
3.17 Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 500mg .....	45
3.18 Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 850mg .....	46
CONCLUSIONES.....	48
RECOMENDACIONES .....	49
BIBLIOGRAFIA.....	49
ANEXOS.....	57

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características organolépticas de comprimidos de metformina de 500mg .....	25
<b>Tabla 2.</b> Características organolépticas de comprimidos de metformina de 850 mg .....	27
<b>Tabla 3.</b> Dimensiones de medicamentos de metformina 500 mg .....	28
<b>Tabla 4.</b> Dimensiones de medicamentos de metformina 850 mg .....	29
<b>Tabla 5.</b> Friabilidad de medicamentos de metformina 500 mg (n=3).....	30
<b>Tabla 6.</b> Friabilidad de medicamentos de metformina 850 mg (n=3).....	31
<b>Tabla 7.</b> Dureza de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3).....	33
<b>Tabla 8.</b> Dureza de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3).....	34
<b>Tabla 9.</b> Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3) ...	35
<b>Tabla 10.</b> Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3) .	36
<b>Tabla 11.</b> Variación de peso de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3) .....	37
<b>Tabla 12.</b> Variación de peso de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3) .....	39
<b>Tabla 13.</b> Valoración de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3) .....	40
<b>Tabla 14.</b> Valoración de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3) .....	42
<b>Tabla 15.</b> Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 500 mg .....	43
<b>Tabla 16.</b> Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 850 mg .....	44
<b>Tabla 17.</b> Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 500mg .....	45
<b>Tabla 18.</b> Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 850mg .....	46

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Tipos de diabetes .....	4
<b>Figura 2.</b> Parámetros farmacocinéticos .....	10
<b>Figura 3.</b> Sistema clasificación biofarmacéutica .....	11
<b>Figura 4.</b> Control de calidad en la industria farmacéutica .....	13
<b>Figura 5.</b> Peso promedio de comprimidos .....	15

## ÍNDICE DE ECUACIONES

(1) Factor de Diferencia (f1) .....	12
(2) Factor de Similitud (f2).....	12
(3) Porcentaje de Friabilidad .....	21
(4) Porcentaje De Variación .....	23

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Dureza de Metformina de 500 mg ...	57
<b>Anexo 2.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Dureza de Metformina de 850 mg ...	58
<b>Anexo 3.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Friabilidad de Metformina de 500 mg .....	59
<b>Anexo 4.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Friabilidad de Metformina de 850 mg .....	60
<b>Anexo 5.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Variación de Peso de Metformina de 500 mg .....	61
<b>Anexo 6.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Variación de Peso de Metformina de 850 mg .....	62
<b>Anexo 7.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Valoración de Metformina de 500 mg .....	63
<b>Anexo 8.</b> Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Valoración de Metformina de 850 mg .....	64

## INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es una preocupación global significativa debido a su impacto en la mortalidad y morbilidad. Se estima que aproximadamente 1,6 millones de muertes anuales están relacionadas con esta enfermedad a nivel mundial. En Ecuador, la DM ocupa el segundo lugar como causa principal de mortalidad, con una prevalencia en torno al 10 %, lo que indica que una de cada diez personas en Ecuador sufre de esta condición. En 2023, la diabetes causó aproximadamente 6.500 muertes, mostrando un incremento en comparación con años anteriores. La carga de enfermedad por diabetes en Ecuador continúa creciendo, según el informe más reciente de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), lo que refuerza la gravedad de la situación actual (Aranda & Rosasco, 2019; Yendapally et al., 2020; OPS, 2023).

El tratamiento de la DM tipo 2 presenta desafíos importantes para la salud de los pacientes, pero la metformina se ha establecido como una estrategia terapéutica fundamental. Durante 60 años, la metformina ha sido el medicamento de primera línea para el 84 % de los pacientes con DM. No obstante, con el aumento en la demanda de este medicamento, se ha subrayado la importancia de los medicamentos genéricos como alternativas asequibles y eficaces (Díaz et al., 2020; Núñez-González et al., 2020).

Los medicamentos genéricos, reconocidos por su Denominación Común Internacional (DCI), aseguran bioequivalencia con el medicamento innovador para ofrecer una opción segura y efectiva. En Ecuador, estos medicamentos representan el 30,4 % del total de medicamentos registrados, según datos de ARCSA. Además, el 86,4 % de los medicamentos se venden bajo prescripción médica, de los cuales, el 30,4 % son genéricos. Aunque son una opción importante para reducir costos y mejorar el acceso a tratamientos, en Ecuador, la falta de estudios de bioequivalencia certificada para los medicamentos genéricos representa un riesgo para la salud pública (Aranda & Rosasco, 2019; Ortiz Prado et al., 2014).

Para abordar esta problemática, ARCSA emitió un Instructivo Externo en 2018, con modificaciones en 2021 y una última versión en 2023. Este documento establece criterios para demostrar la bioequivalencia y disponibilidad en medicamentos para el uso e ingesta de humanos. ARCSA se destaca como un agente regulador fundamental, asegurando que estos estándares se cumplan.



Especialmente en términos de intercambiabilidad farmacéutica y terapéutica (ARCSA, 2023; Sánchez Macías, 2021).

El objetivo de esta investigación es evaluar la calidad biofarmacéutica de los comprimidos genéricos de metformina de 500 mg y 850 mg en comparación con el medicamento innovador. Esto es crucial para garantizar la seguridad y eficacia de los medicamentos genéricos en el mercado ecuatoriano.

El método empleado en esta investigación se centra en realizar ensayos físicos, químicos y de bioequivalencia, tales como características organolépticas, características geométricas, variación de peso, dureza, friabilidad, tiempos de desintegración, valoración y perfil de disolución (incluyendo los factores f1 y f2). Los ensayos buscan evidenciar la intercambiabilidad de los medicamentos genéricos con el innovador. Se pretende confirmar si los medicamentos genéricos a disposición en el mercado farmacéutico de la ciudad de Pasaje cumplen con la característica de bioequivalencia. Este enfoque es esencial para proporcionar tratamientos de calidad y mejorar la salud de la población, asegurando que los pacientes tengan acceso a terapias farmacológicas confiables (Sánchez Macías, 2021).

Esta investigación tiene relevancia social, sanitaria y científica, ya que evalúa la calidad biofarmacéutica de los comprimidos genéricos de metformina en comparación con el medicamento innovador. Su propósito es asegurar la seguridad y efectividad de los genéricos en el mercado ecuatoriano y contribuir al conocimiento en farmacología y salud pública. Además, la investigación ayuda a comprender cómo los genéricos pueden afectar la salud en el caso que no demuestren su calidad, permitiendo identificar mejoras en su fabricación y regulación, lo que contribuye positivamente a la gestión de la diabetes y a la vida diaria de los pacientes.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Evaluar la calidad biofarmacéutica de los comprimidos genéricos de metformina de 500 mg y 850 mg en comparación con el medicamento innovador mediante pruebas analíticas para la determinación de su intercambiabilidad farmacéutica.

### **Objetivos Específicos**

- Analizar la calidad física y química de los medicamentos genéricos e innovador de metformina de 500 mg y 850 mg.
- Evaluar los perfiles de disolución de los medicamentos genéricos de metformina de 500 mg y 850 mg en comparación con el medicamento innovador.
- Determinar la bioequivalencia in vitro de los medicamentos genéricos de metformina de 500 g y 850 mg respecto al medicamento innovador.

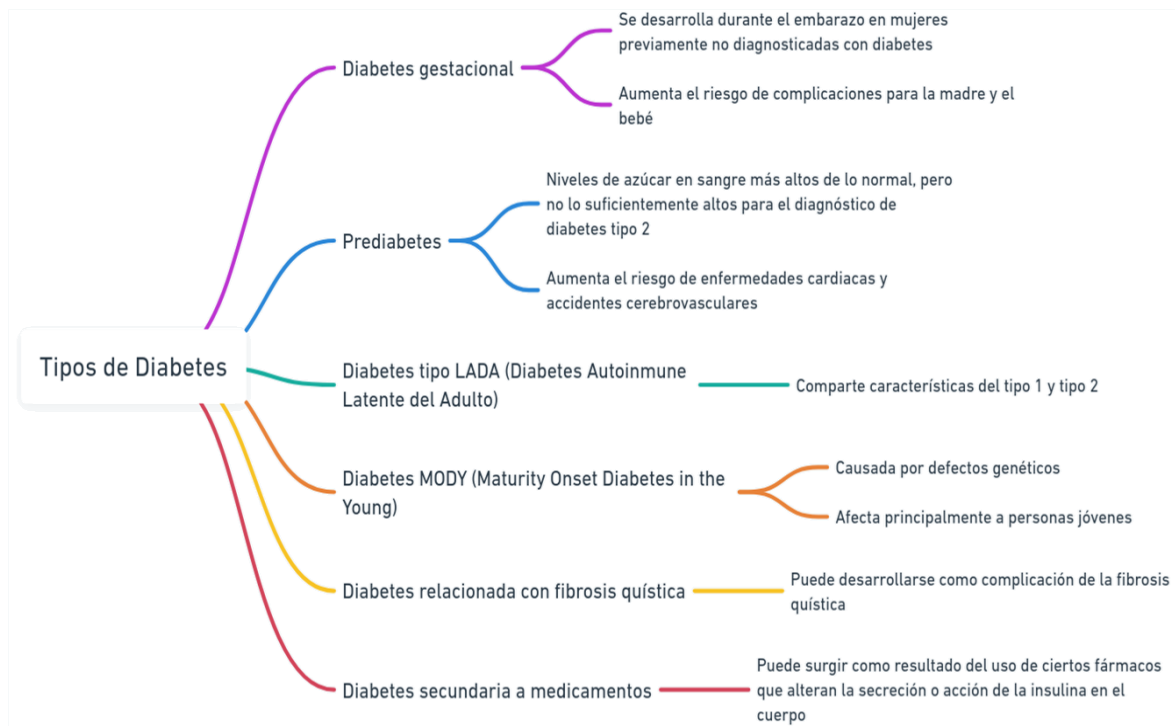
# 1. MARCO TEÓRICO

## 1.1 Diabetes Mellitus

1.1.1 *Definición y características de la Diabetes Mellitus.* La Diabetes Mellitus (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por niveles elevados de glucosa en sangre, lo cual puede causar complicaciones tanto microvasculares como macrovasculares. Hay dos categorías principales de diabetes: tipo 1 y tipo 2. La diabetes tipo 1 surge por la destrucción autoinmunitaria de las células beta del páncreas, lo que conlleva a una dependencia de insulina. Por otro lado, La diabetes tipo 2 está relacionada con la resistencia a la insulina y la gradual destrucción de las células beta, influenciada por factores genéticos y metabólicos. Además, esta condición se relaciona con un incremento en la inflamación y una reducción en la producción de insulina (Montero et al., 2022; Segovia et al., 2020).

La **Figura 1** muestra los otros tipos de diabetes y sus descripciones, incluyendo la diabetes gestacional y otras formas relacionadas con factores genéticos.

**Figura 1.** Otros tipos de diabetes



*Nota.* Adaptado por (Montero et al., 2022; Segovia et al., 2020)

1.1.2 *Prevalencia de diabetes mellitus en Ecuador.* Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en América se espera que haya 64 millones de casos de diabetes, con un 17 % no diagnosticado, y se anticipa un incremento del 55 % para el año 2035. En Ecuador, la prevalencia de diabetes es del 1,7 % en individuos de 10 a 59 años, según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Esta condición afecta a niños, niñas y adolescentes, según el Ministerio de Salud Pública (Flores et al., 2023; Segovia et al., 2020).

1.1.3 *Impacto social de la diabetes mellitus.* El impacto social de la diabetes mellitus está influenciado por factores como ocupación laboral (27 %), ingresos económicos (28 %), nivel educativo (14 %), factores de riesgo modificables (18 %) y no modificables (13 %). Estos porcentajes reflejan la frecuencia de diversos factores en la población, destacando el fuerte componente social de la enfermedad (Segovia et al., 2020). La posición económica es clave, ya que mayores ingresos permiten una dieta equilibrada. El consumo de carbohidratos es más alto entre personas con menor nivel educativo. Además, hábitos como la ingesta de alcohol y el uso de nicotina también influyen en la prevalencia de la diabetes (Segovia et al., 2020).

Según la OMS, la diabetes afecta a más de 420 millones de personas en todo el mundo, una cifra que se ha cuadruplicado desde 1980. Este aumento se debe en gran medida a niveles más altos de obesidad e inactividad física. En las naciones de ingresos medios y bajos, la tasa de mortalidad por diabetes ha crecido considerablemente debido a la falta de acceso a diagnósticos y tratamientos adecuados. Además, la diabetes es una causa principal de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, accidentes cerebrovasculares y amputaciones de extremidades inferiores. La pandemia de COVID-19 ha agravado estos problemas, interrumpiendo los servicios de atención a la diabetes en muchos países y demostrando que las personas con diabetes tienen un mayor riesgo de complicaciones graves (OMS, 2023).

La carencia de acceso a medicamentos esenciales y dispositivos para el control de la diabetes, como insulina y glucómetros, es un desafío importante, especialmente en países de ingresos bajos. Esto no solo afecta la salud de los individuos, sino que también tiene un impacto económico significativo, con un gasto anual global estimado en más de un billón de dólares estadounidenses para tratar la enfermedad (OMS, 2023).

## 1.2 Metformina

En los últimos años de la década de 1950, se incorporó la metformina como el tratamiento principal para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2). Perteneciente a la familia de las biguanidas, derivadas de la planta *Galega officinalis*, la metformina es un antihiperglucemiante que no conlleva riesgos significativos de hipoglucemia. Su acción terapéutica en la DM2 es multifacética. Debido a su extenso historial de uso, La metformina se ha transformado en el antidiabético oral más recetado en numerosos países (Aguilera et al., 2019).

1.2.1 *Características físicas y químicas.* La metformina, o clorhidrato de metformina, se presenta en forma de cristales blancos e inodoros. Su fórmula molecular es  $C_4H_{11}N_5$ , con un índice de compresibilidad del 35,7 % y un índice de Hausner de 1,5. Según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, se clasifica como Clase III debido a su alta solubilidad en agua y parcial solubilidad en acetona, éter y cloroformo (Torres Rojas, 2020).

1.2.2 *Mecanismo de acción de la metformina.* La metformina disminuye la producción de glucosa en el hígado mediante la inhibición de la gluconeogénesis y la glucólisis, aumenta la captación de glucosa en el músculo y disminuye su absorción en el tracto gastrointestinal. La metformina, que no se metaboliza, se absorbe en el intestino delgado y se excreta sin cambios a través del riñón mediante filtración y transporte activo mediado por el transportador OCT-2. Ingresa a las células hepáticas a través de OCT-1, cuya actividad se potencia inhibiendo la cadena respiratoria mitocondrial, mejorando así su efecto intracelular (Aguilera et al., 2019).

A nivel intracelular, la metformina inhibe levemente la acción post-oxidativa en las células hepáticas y modifica el estado de energía intercelular, aumentando las proporciones de ADP y AMP. Esto activa la AMPK, que disminuye la gluconeogénesis y la glucogenólisis. Además, la metformina reduce la respuesta del AMP cíclico a la estimulación del glucagón en los hepatocitos, inhibiendo la gluconeogénesis y disminuyendo la producción de glucosa hepática (Aguilera et al., 2019).

1.2.3 *Farmacocinética de la metformina.* La metformina es un fármaco de administración oral disponible en formulaciones de liberación inmediata y prolongada. Su alta solubilidad en agua permite una rápida disolución en el entorno gastrointestinal. La formulación de liberación inmediata se administra dos a tres veces al día con las comidas, mientras que la versión de liberación prolongada se administra una vez al día después de la última comida. Se absorbe en la parte superior del tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad del 50-60 % para la liberación inmediata. La liberación prolongada tiene dos fases de absorción, alcanzando concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 7 horas. La metformina presenta una baja afinidad por las proteínas plasmáticas y un volumen de distribución cercano a 654 litros. Su vida media de eliminación varía entre 4,0 y 8,7 horas, siendo más prolongada en pacientes con disfunción renal (Yendapally et al., 2020).

1.2.4 *Indicaciones terapéuticas de la metformina.* La metformina se utiliza para prevenir la diabetes, DM2, diabetes gestacional, SOP y para reducir el riesgo cardiovascular. Es efectiva para disminuir la progresión de prediabetes a diabetes y es la elección preferida en monoterapia para DM2 por la ADA, la EASD y la IDF. En el caso de diabetes gestacional, se emplea como tratamiento de primera línea después de la intervención dietética, y no se ha observado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas o aborto (Aguilera et al., 2019).

1.2.5 *Efectos adversos de la metformina.* Aunque efectiva, la metformina puede causar efectos secundarios comunes al inicio del tratamiento, como náusea, dolor de estómago, vómitos, hinchazón y flatulencias. Además, en casos raros, puede provocar acidosis láctica, una condición grave que requiere atención médica inmediata. A largo plazo, algunos pacientes pueden experimentar una deficiencia de vitamina B12, por lo que se recomienda monitorear sus niveles regularmente (Shupinghuafa Fasabi & Muñoz Garay, 2023).

### **1.3 Bioequivalencia**

La bioequivalencia se establece al demostrar que dos compuestos farmacéuticos tienen el mismo perfil en términos de características farmacéuticas. Esto se evalúa mediante estudios de biodisponibilidad, que se determinan a través de parámetros como la concentración máxima ( $C_{max}$ ), el tiempo para alcanzarla ( $T_{max}$ ) y la exposición total (área bajo la curva – AUC). Estos estudios se realizan con personas sanas en dosis únicas, comparando ambos compuestos. Los resultados deben ser similares para que los efectos terapéuticos esperados en los pacientes sean equivalentes. La bioequivalencia implica una

absorción y biodisponibilidad similar, lo que asegura la misma eficacia y seguridad en la circulación (OMS, 2023).

#### **1.4 Medicamento genérico e innovador**

Los medicamentos genéricos son aquellos que obtienen su registro y entran al mercado utilizando la DCI del principio activo, siguiendo las directrices propuestas por la OMS. Estos fármacos deben cumplir con los estándares de calidad, seguridad y efectividad establecidos para los medicamentos de marca. Se producen tras la caducidad o la renuncia a la protección de la patente, y deben ser similares al producto de referencia o innovador en términos de eficacia, seguridad y calidad. Los medicamentos multifuentes se refieren a productos farmacéuticos comparables ofrecidos por diversos fabricantes, que pueden diferir en su equivalencia terapéutica y se reconocen a nivel nacional como genéricos (ARCSA, 2023; Rodríguez-Saavedra et al., 2021).

Los medicamentos innovadores, también conocidos como de referencia o comparadores, cumplen con rigurosos estándares de calidad, seguridad y eficacia. El medicamento de referencia no ha experimentado alertas sanitarias durante el proceso de autorización. Estos compuestos farmacéuticos se autorizan por primera vez e incluyen una nueva molécula no comercializada, que supera todas las fases de desarrollo desde la fase preclínica hasta las clínicas I, II y III. También pueden ser productos con el registro más antiguo ante la autoridad sanitaria (ARCSA, 2023; Rodríguez-Saavedra et al., 2021).

#### **1.5 Equivalencia y alternativa farmacéutica**

La equivalencia farmacéutica se define cuando la cantidad del ingrediente activo en ambos medicamentos es igual, presentan la misma forma farmacéutica y se administran por la misma vía. Una alternativa farmacéutica se refiere a fármacos que contienen el mismo ingrediente activo, pero varían en forma farmacéutica, concentración o composición (diferentes sales). Los medicamentos son considerados equivalentes o alternativas farmacéuticas cuando poseen la misma cantidad molar de los mismos ingredientes activos en la misma forma farmacéutica, cumplen con los estándares de comparación y se administran de la misma manera. No obstante, la equivalencia terapéutica, dado que las diferencias en propiedades como la forma sólida del ingrediente activo, los excipientes y el proceso de fabricación pueden afectar el rendimiento del producto y resultar en variaciones en su efectividad terapéutica (ARCSA, 2023; Rodríguez-Saavedra et al., 2021).

## **1.6 Biodisponibilidad**

La biodisponibilidad se describe como la rapidez y la cantidad con la que el ingrediente activo se absorbe desde una forma farmacéutica y está disponible en el torrente sanguíneo. Se reconoce en general que, en la misma persona, un perfil de concentración plasmática similar en el tiempo resultará en un perfil temporal de concentración comparable igualmente parecido en los sitios de acción correspondientes. Este concepto refleja el nivel de absorción y la rapidez con la que la forma administrada se absorbe en el cuerpo (ARCSA, 2023; Stielow et al., 2023).

La biodisponibilidad absoluta indica el porcentaje de la sustancia activa que entra en la corriente sanguínea tras su administración, mostrando la eficiencia de absorción del cuerpo. En cambio, la biodisponibilidad relativa se refiere a la relación entre la biodisponibilidad de dos fármacos de la misma dosificación, permitiendo comparar la biodisponibilidad alcanzada entre ambos (ARCSA, 2023; Stielow et al., 2023).

## **1.7 Intercambiabilidad**

La intercambiabilidad se define como la capacidad de los medicamentos de síntesis química para ser considerados equivalentes terapéuticos al producto de referencia y aptos para ser utilizados de manera intercambiable en la práctica clínica. Esto significa que los medicamentos intercambiables deben demostrar la misma eficacia y seguridad que el medicamento original, permitiendo a los profesionales de la salud utilizarlos de manera intercambiable sin comprometer el tratamiento del paciente. La intercambiabilidad es crucial para garantizar opciones de tratamiento accesibles y asequibles, preservando al mismo tiempo la calidad y la eficacia de la atención médica (Arias Mora & Badilla Jiménez, 2020; Rodríguez-Saavedra et al., 2021).

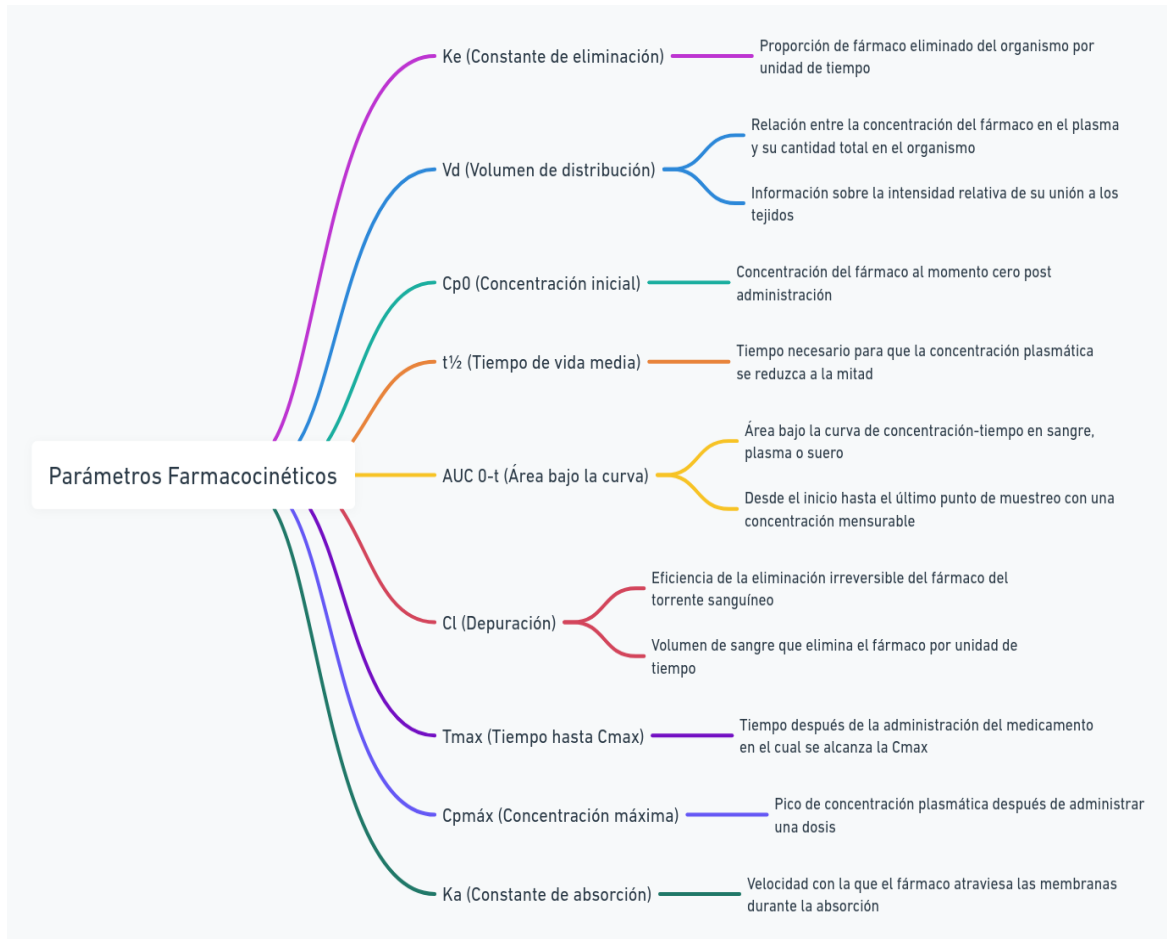
## **1.8 Parámetros farmacocinéticos**

Los parámetros farmacocinéticos permiten analizar la conducta de un fármaco y sus metabolitos en el cuerpo, incluyendo aspectos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos parámetros se dividen en tres categorías principales: parámetros de fase fisiológica, parámetros de velocidad y parámetros derivados del planteamiento cinético (ARCSA, 2023; Duconge-Soler et al., 2023; Pedraza Vázquez et al., 2020).



En la **Figura 2** se presentan los parámetros farmacocinéticos, detallando aspectos como la  $K_e$ ,  $V_d$  y el  $T_{max}$ .

**Figura 2.** Parámetros farmacocinéticos



*Nota.* Adaptado por (Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria, 2023; Duconge-Soler et al., 2023; Pedraza Vázquez et al., 2020)

### 1.9 Estudios *in vitro*

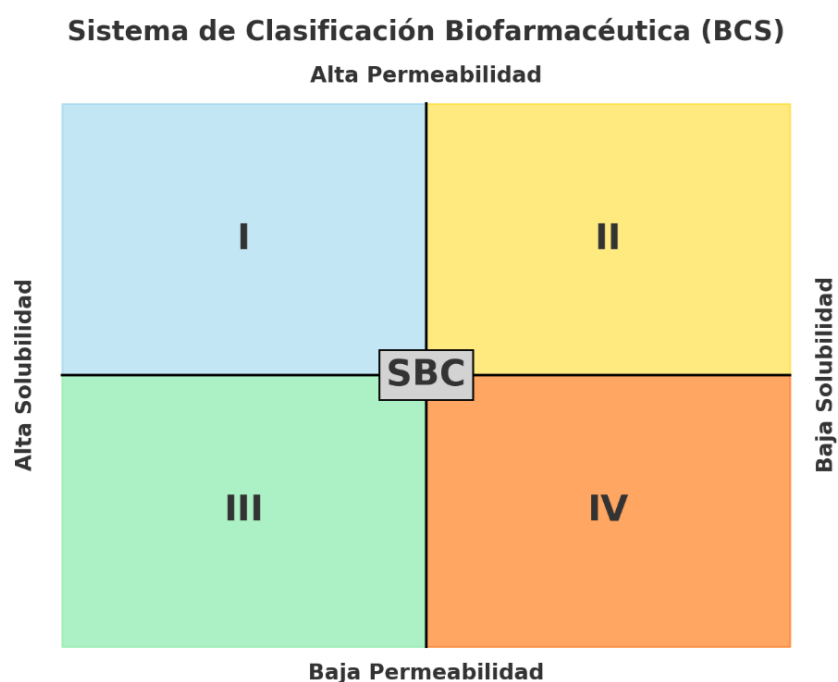
Los ensayos *in vitro* se realizan en medicamentos que cumplen con los criterios de bioexención, presentando características aceptables de solubilidad y permeabilidad. Estos ensayos imitan las condiciones de disolución en un medio gástrico para inferir los resultados de los ensayos en vivo. La bioexención se aplica a medicamentos genéricos orales que contienen el mismo principio activo que el innovador, permitiendo determinar la bioequivalencia mediante estudios *in vitro* y evitando la necesidad de estudios en humanos o animales.

### 1.10 Sistema clasificación biofarmacéutica

El BCS agrupa los ingredientes activos de acuerdo con su solubilidad en agua y su capacidad de permeabilidad intestinal. Estos parámetros, junto con la disolución del medicamento, son esenciales para modular la absorción en formas farmacéuticas sólidas orales de liberación inmediata (ARCSA, 2023; Miranda-Pérez de Alejo et al., 2020).

En la **Figura 3** se presenta el BCS, que categoriza los fármacos en cuatro clases basadas en su solubilidad acuosa y permeabilidad intestinal.

**Figura 3.** Sistema clasificación biofarmacéutica



*Nota.* Adaptado por (Medina Morales, 2020)

Cuando se aplica el proceso de disolución de productos farmacéuticos, este esquema considera tres factores cruciales que afectan la velocidad y el grado de absorción del medicamento desde formas de dosificación sólidas de liberación inmediata administradas por vía oral. Estos factores son cruciales para determinar la exposición del fármaco y la cantidad absorbida de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA), subrayando la importancia de este enfoque en la optimización de formulaciones para la administración oral de medicamentos (ARCSA, 2023; Miranda-Pérez de Alejo et al., 2020).

### 1.11 Perfil de disolución

La evaluación de equivalencia *in vitro* se realiza analizando y comparando el perfil de disolución entre un fármaco genérico y su medicamento de referencia. Este análisis se realiza en tres medios de disolución con pH específicos: 1,2; 4,5 y 6,8. Este método, establecido en la farmacopea, controla la calidad de los lotes de medicamentos (ARCSA, 2023; Medina Morales, 2020).

Las pruebas de disolución *in vitro* se emplean para los medicamentos sólidos orales. Su objetivo es evaluar la calidad de un lote, orientar el desarrollo de nuevas formulaciones y garantizar la calidad y el rendimiento continuo del producto, incluso ante modificaciones en la formulación, el proceso de producción, el lugar de fabricación y la ampliación del proceso de manufactura (ARCSA, 2023; Medina Morales, 2020).

### 1.12 Factor de diferencia y factor de similitud

Para evaluar la similitud entre las curvas de disolución, se emplean los factores de diferencia (f1) y similitud (f2) (Arévalo Cucalón, Nel Estanislao, 2021; Castro Quezada, Álvaro Fernando, 2021).

El factor de diferencia (f1) cuantifica el porcentaje de error entre las curvas de disolución en cada intervalo de tiempo y se calcula mediante la siguiente **fórmula (1)**:

$$f1 = \left\{ \frac{(\sum_1^n [R_t - T_t])}{\sum_1^n (R_t)} \right\} \times 100 \quad (1)$$

Donde:

- $R^t$  es el porcentaje de disolución del medicamento de referencia en el tiempo  $t$ .
- $T^t$  es el porcentaje de disolución del medicamento genérico en el mismo tiempo  $t$ .

El factor de similitud (f2) calcula el porcentaje de disolución equivalente entre dos fármacos con el mismo principio activo, y se determina con la **fórmula (2)**:

$$f2 = 50 \log \left\{ \left( 1 + \left( \frac{1}{n} \right) \left( \sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right)^{-0.5} \right\} \times 100 \quad (2)$$

Donde:

- $R^t$  es el porcentaje de disolución del medicamento de referencia en el tiempo  $t$ .
- $T^t$  es el porcentaje de disolución del medicamento genérico en el mismo tiempo  $t$ .

### 1.13 Control de calidad de comprimidos

En el control de calidad, se administran parámetros para influir en las propiedades precisas de un producto, asegurando la disponibilidad de medicamentos seguros y eficaces. Los aspectos clave incluyen:

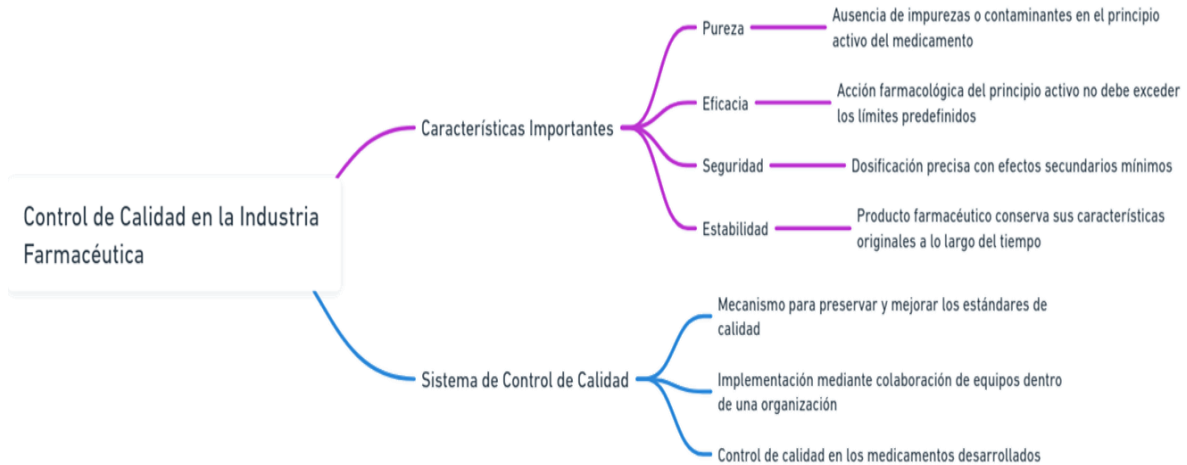
- **Dureza:** Ausencia de impurezas o contaminantes en el principio activo.
- **Eficacia:** El efecto terapéutico del compuesto activo no debería exceder los límites predefinidos.
- **Seguridad:** Dosificación precisa con mínimos efectos secundarios.
- **Estabilidad:** Garantía de que el producto conserve sus características originales a lo largo del tiempo.

Este enfoque integral en la gestión de características específicas refleja el compromiso de la industria farmacéutica con la calidad y seguridad de los medicamentos (Apolinario Crespín & Chalen Solano, 2023).

El sistema de control de calidad dentro de la industria farmacéutica es un mecanismo para preservar y mejorar los estándares de calidad, implementado mediante la colaboración de equipos dentro de una organización (González Pacheco, 2022).

En la **Figura 4** se presenta el control de calidad en la industria farmacéutica, detallando las características importantes y el sistema de control de calidad.

**Figura 4.** Control de calidad en la industria farmacéutica



*Nota.* Adaptado por (Apolinario Crespín & Chalen Solano, 2023; González Pacheco, 2022)

### 1.14 Características organolépticas

La evaluación de las propiedades organolépticas utiliza la percepción sensorial de los 5 sentidos del ser humano, para determinar la autenticidad o calidad de un producto, identificando cambios en la forma, apariencia y aroma (Apolinario Crespín & Chalen Solano, 2023).

### 1.15 Características geométricas

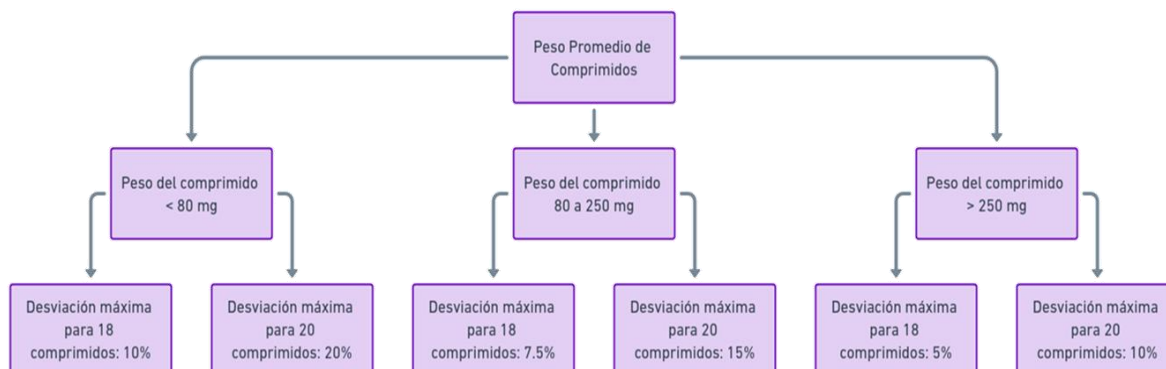
Para el control de calidad de las características geométricas se usa un calibrador Vernier, proporcionando lecturas precisas en décimas de milímetro, con una desviación permitida máximo del 5%. Esta variabilidad puede deberse a la variación en el tamaño de las partículas, propiedades físicas de la materia prima y condiciones del equipo de fabricación, como los punzones (Arias Mora & Badilla Jiménez, 2020).

### 1.16 Peso promedio

El método del peso promedio asegura la consistencia de la cantidad del ingrediente activo en los medicamentos. Se utiliza una balanza analítica y al menos 20 tabletas como muestra. Se calcula el promedio, el coeficiente de variación y la desviación estándar. La Farmacopea de Estados Unidos (USP47-NF42) de 2024 establece límites para los pesos promedios, especificando el rango de aceptación permitido. Si los valores no cumplen con los criterios de aceptación, se analiza un lote adicional de 20 tabletas (Apolinario Crespín & Chalen Solano, 2023).

En la **Figura 5** se presenta el peso promedio de comprimidos, detallando las desviaciones máximas permitidas para diferentes rangos de peso.

**Figura 5.** Peso promedio de comprimidos



*Nota.* Adaptado por (Vila, 1997)

### 1.17 Dureza

Este procedimiento implica la colocación de un comprimido en un durómetro, aplicando fuerza hasta que se fracture. El objetivo es evaluar la resistencia de los comprimidos a la ruptura, medida como la fuerza necesaria para su fractura. Los resultados se presentan en Kilogramos Fuerza (KgF), incluyendo el valor medio, mínimo y máximo (Archila Andrade, 2022; Arias Palma & Rivera Correa, 2021).

### 1.18 Friabilidad

La friabilidad se evalúa considerando el tiempo durante el cual el medicamento está expuesto a fuerzas mecánicas como almacenamiento, transporte, empaquetado y manipulación. Se utiliza un friabilómetro para verificar la resistencia de las tabletas (Arias Palma & Rivera Correa, 2021).

### 1.19 Tiempo de desintegración

En este ensayo, se colocan comprimidos en seis tubos del desintegrador, activado en un medio gástrico simulado durante una hora. Luego se examinan los comprimidos para verificar que no presenten desintegración, fisuras o ablandamiento. Posteriormente, se

utiliza un medio intestinal simulado por 30 minutos. Las tabletas deben desintegrarse totalmente; si una o dos no lo hacen, la prueba se repite (Archila Andrade, 2022).

### **1.20 Variación de peso**

La prueba de variación de peso mide la uniformidad de la dosis cuando el fármaco constituye entre el 50 y el 100 % del peso total de las tabletas. La variabilidad en el peso puede deberse a problemas en el proceso de granulación y dificultades mecánicas. Se utiliza una balanza analítica para evaluar la masa de los comprimidos. Este procedimiento se emplea cuando el principio activo constituye más del 50 % del contenido total o cuando la concentración del principio activo es muy baja, con una proporción de 1-5 entre el principio activo y el excipiente (Rodríguez Saavedra, 2020; Samaniego Astudillo, 2023).

### **1.21 Valoración**

La valoración implica determinar la cantidad de una sustancia específica en una muestra mediante la adición controlada de un reactivo de concentración conocida. Esta reacción química entre la sustancia y el reactivo se realiza hasta su completa finalización. El volumen del reactivo utilizado permite determinar el contenido del analito usando la estequiometría de la reacción química (González Pacheco, 2022).

## 2. METODOLOGÍA

### 2.1 Tipo y diseño de investigación

El estudio de titulación adoptó un enfoque observacional y se realizó en el Laboratorio de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud de la Universidad Técnica de Machala.

### 2.2 Enfoque de investigación

El proyecto de tesis elaborado fue una investigación cuantitativa en la que se recolectaron datos que se analizaron e interpretaron mediante los siguientes ensayos: características organolépticas, dimensiones, friabilidad, dureza, tiempo de desintegración, variación de peso, valoración, factor de diferencia (f1), factor de similitud (f2), porcentaje de eficiencia y tiempo medio de disolución (TMD).

### 2.3 Hipótesis

2.3.1 *Hipótesis Nula (H0)*. Los medicamentos genéricos de metformina 500 mg y 850 mg no son intercambiables farmacéuticos con el medicamento innovador.

2.3.2 *Hipótesis Alternativa (H1)*. Los medicamentos genéricos de metformina 500 mg y 850 mg son intercambiables farmacéuticos con el medicamento innovador.

### 2.4 Variables

2.4.1 *Variable independiente*. Medicamento genérico de metformina 500 mg y 850 mg

2.4.2 *Variable dependiente*. Calidad biofarmacéutica.

### 2.5 Sujeto/s o unidad/es de análisis

Comprimidos de metformina 500 mg de seis laboratorios farmacéuticos diferentes y 850 mg de siete casas comerciales diferentes expendidos en farmacias de la ciudad de Pasaje.

### 2.6 Materiales y métodos

#### Materiales:

- Balones de aforo de 1000 mL, 100 mL
- Balones volumétricos de 10 mL, 500 mL



- Calibrador de vernier
- Cubetas de Cuarzo
- Embudos
- Espátulas
- Gradilla para tubos de ensayo
- Mortero con pistilo
- Papel filtro
- Peras de succión
- Pipeta automática 200 landas con puntas de plástico
- Pipetas de vidrio de 10 mL, 1 mL
- Porta-embudos
- Probetas de 2000 mL, 1000 mL, 250 mL, 50 mL y 100 mL
- Tubos de ensayo de 10 mL
- Varillas de vidrio
- Vasos de precipitación de 100 mL, 250 mL, 600 mL y 1000 mL

#### **Equipos:**

- Balanza Analítica (Marca: Ohaus; Modelo: PA214C; No de serie B319306685)
- Baño María (Marca: Memmert)
- Cocineta (Marca: UMCO)
- Desintegrador (Marca: Erweka; Modelo: ZT2)
- Disolutor (Marca: VanKel; Modelo: VK 6010)
- Durómetro semiautomático (Marca: Erweka; Modelo TBH 28; No de serie 47416)
- Espectrofotómetro de absorción UV-VIS (Marca: Thermo Fisher Scientific; Modelo: G10S UV-VIS; No de serie 2L5S286229)
- Friabilómetro (Marca: Erweka; Modelo: DT; No de serie 658)
- **Phmetro** (Marca: OAKTON; Modelo: pH 2700)

#### **Reactivos:**

- Agua destilada
- Estándar de metformina USP con pureza de 99,8%
- Fosfato monobásico de potasio 0,2 M (Marca: Supelco)
- HCl concentrado 37 %
- Hidróxido de sodio 0,2 M (Marca: Supelco)

## 2.7 Proceso de recolección

Para la evaluación de la metformina de 500 mg, se utilizó el muestreo no aleatorio intencional, el cual se detalla a continuación:

- Se seleccionaron cinco laboratorios farmacéuticos (BKF, Nifa, PharmaBRAND, Bagó, Labovida) que proporcionaron tabletas de metformina clorhidrato de 500 mg como medicamento genérico, y tabletas de Glucofage® de 500 mg como medicamento innovador. Las tabletas se etiquetaron de manera aleatoria: medicamento innovador como A y medicamentos genéricos como B, C, D, E y F.

Para la evaluación de la metformina de 850 mg, se utilizó el muestreo no aleatorio intencional, el cual se detalla a continuación:

- Se seleccionaron seis laboratorios farmacéuticos (MK, BKF, PharmaBRAND, Bagó, Portugal, Genfar) que proporcionaron tabletas de metformina clorhidrato de 850 mg como medicamento genérico, y tabletas de Glucofage® de 850 mg como medicamento innovador. Las tabletas se etiquetaron de manera aleatoria: medicamento innovador como A y medicamentos genéricos como B, C, D, E, F y G.

Cantidad de tabletas necesarias por laboratorio farmacéutico para llevar a cabo los diferentes ensayos, será necesario seleccionar las siguientes cantidades de tabletas:

- Características organolépticas: 10 tabletas
- Características geométricas: 20 tabletas
- Peso promedio: 30 tabletas
- Dureza: 6 tabletas
- Friabilidad: 20 tabletas
- Tiempo de desintegración: 18 tabletas
- Perfil de Disolución: 12 tabletas
- Valoración: 20 tabletas
- Variación de peso: 30 tabletas
- El total de tabletas requeridas para todos los ensayos es: 166 tabletas.

Considerando un porcentaje de error del 10%, el total de tabletas a adquirir por laboratorio farmacéutico será: 184 tabletas. Para asegurar un suministro adecuado y considerando un margen adicional para el porcentaje de error, se recomienda adquirir un total de 200 tabletas por laboratorio farmacéutico

## 2.8 Métodos y técnicas de procesamiento

2.8.1 *Características organolépticas.* El procedimiento para evaluar las características organolépticas de los comprimidos se realizó sistemáticamente. Se seleccionaron aleatoriamente 10 tabletas de un mismo lote para su análisis. Se inspeccionó visualmente cada comprimido, observando brillo, opacidad, motas, porosidades, laminados, fracturas, material extraño o polvo en la superficie. Se describió el color (pálido o fuerte) y su uniformidad. El olor se clasificó como característico del principio activo o ingredientes añadidos. Se detalló la forma de los comprimidos (redondos, oblongos, capsulares), bordes (lisos o biselados) y caras (planas o convexas) (United States Pharmacopeial Convention [USP], 2024).

2.8.2 *Características geométricas.* Para evaluar las características geométricas, se midieron el espesor, ancho y alto de 20 tabletas seleccionadas al azar del mismo lote. Cada dimensión se midió individualmente y se registró para su análisis. Se aplicó un margen estricto, estableciendo que ninguna tableta debía presentar una desviación mayor al  $\pm 5\%$  del valor promedio obtenido para cada dimensión (United States Pharmacopeial Convention [USP], 2024).

2.8.3 *Variación de peso.* Este ensayo se realizó para determinar la masa de cada comprimido individualmente. Se calculó el promedio de los comprimidos de cada formulación, verificando que el peso individual no se desvíe de la media más allá de los límites establecidos por la USP (USP47-NF42) del 2024. Para esta prueba, se pesaron todos los comprimidos de manera individual (United States Pharmacopeial Convention [USP], 2024).

2.8.4 *Dureza.* Para evaluar la dureza de los comprimidos, se utilizó un durómetro semiautomático que mide la dureza en newtons. Se seleccionaron 6 comprimidos al azar del mismo lote y se colocaron individualmente en el durómetro, incrementando la presión hasta la fractura. La fuerza requerida en el momento de la ruptura se registró. Se realizaron tres pruebas para cada formulación y principio activo, usando 6 comprimidos en cada caso. La fuerza necesaria para la ruptura debía estar entre 6 y 9 kgf (United States Pharmacopeial Convention [USP], 2024).

2.8.5 *Friabilidad*. Para evaluar la friabilidad de los comprimidos, se utilizó un friabilómetro. Se seleccionaron al azar 20 tabletas del mismo lote, dividiéndolas en dos grupos de 10. Las tabletas se limpiaron con un pincel suave para eliminar cualquier polvo superficial y se midieron en una balanza analítica para determinar su masa total de cada grupo. Luego, las tabletas se colocaron en el tambor del friabilómetro, que se programó para realizar entre 10 y 25 revoluciones por minuto durante 4 minutos. Este procedimiento se repitió tres veces, usando 5 comprimidos de cada formulación y principio activo en cada repetición. La pérdida de peso debía ser inferior al 1 %, asegurando así la calidad y resistencia de los comprimidos (USP, 2024).

Concluido este proceso, se retiraron las tabletas del friabilómetro, se eliminó el polvo de su superficie y se pesaron nuevamente juntas en la balanza analítica. Se realizaron cálculos utilizando la **fórmula 3**:

$$Friabilidad (\%) = \frac{Peso\ Inicial - Peso\ Final}{Peso\ Inicial} \times 100 \quad (3)$$

2.8.6 *Tiempo de desintegración.* En la evaluación del tiempo de desintegración de las tabletas, se utilizó un desintegrador equipado con una canastilla-gradilla y 6 vasos de precipitados de 1000 mL. El desintegrador mantenía el agua destilada a una temperatura constante entre 35 °C y 39 °C y sumergía la canastilla en el agua a una frecuencia constante de 29 a 32 ciclos por minuto. Se colocaron 18 tabletas del mismo lote en la cesta del desintegrador a 37 °C. El ensayo se consideraba concluido cuando no quedaba residuo sobre la rejilla. Las tabletas debían desintegrarse completamente en un máximo de 30 minutos. Si una o dos tabletas no se desintegraban, se repetía el ensayo con 12 tabletas más. De las 18 tabletas, al menos 16 debían desintegrarse en menos de 30 minutos especificados (USP, 2024).

1.1.4 2.8.7 *Perfil de Disolución.* Se preparó el medio de disolución con 27,22 g de  $K_2HPO_4$  y 4,04 g de NaOH, diluidos en agua destilada hasta obtener 1000 mL y 500 mL, respectivamente. Se mezclaron 250 mL de  $K_2HPO_4$  con 112 mL de NaOH y se diluyó hasta 1000 mL. Se realizaron diluciones de metformina estándar a 5, 10 y 20  $\mu\text{g/mL}$  para la curva de calibración, midiéndose su absorbancia a 233 nm usando el medio de disolución de fosfato pH 6,8 como blanco. Se preparó el equipo de disolución con 900 mL del medio de disolución, manteniendo la temperatura a  $37\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$  y utilizando el método de paletas a 50 rpm, introduciendo un comprimido de metformina 500 mg. Se tomaron muestras del centro del vaso del disolutor a intervalos de tiempo específicos (5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos), filtrándolas y transfiriendo 200  $\mu\text{L}$  de cada muestra a un frasco volumétrico de 10 mL, llenándolo hasta el volumen total con el medio de disolución. Se midió la absorbancia de las muestras a 233 nm, registrando los resultados para determinar el  $f_2$  de los comprimidos genéricos comparados con el innovador. Este procedimiento se repitió 6 veces en un total de 6 horas (USP, 2024).

2.8.8 *Valoración.* Se seleccionaron 20 tabletas de clorhidrato de metformina, se pesaron y se pulverizaron hasta obtener un polvo fino. Se midieron 100 mg de este polvo y se colocaron en un matraz volumétrico de 100 mL con 70 mL de agua destilada. La solución se agitó durante 15 minutos y luego se completó el volumen con agua destilada, eliminando los primeros 20 mL del filtrado. Se transfirieron 5 mL a un matraz volumétrico de 50 mL, completando el volumen con agua. De la nueva solución, se tomaron 5 mL y se trasladaron a otro matraz volumétrico de 50 mL, completando el volumen con el mismo solvente. Se midió la absorbancia de la solución a 232 nm y se comparó con una solución estándar de clorhidrato de metformina SR-FA de concentración conocida. (USP, 2024).

2.8.9 *Uniformidad de contenido*. Para evaluar la uniformidad de contenido, se determinó la variación de peso en tabletas con principio activo igual o superior a 25 mg, representando al menos el 25 % del peso total. Se utilizó una balanza analítica con una precisión de 0,0001 g. Se seleccionaron aleatoriamente 30 tabletas del mismo lote y se midió el peso individual de 10 tabletas, calculando el contenido como porcentaje del valor declarado en la etiqueta (USP, 2024).

Posteriormente, se determinó el porcentaje de variación permitido (AV) utilizando la **fórmula 4**:

$$AV = (M - \bar{X}) + K * s \quad (4)$$

En esta expresión:

- $M$  representa el valor de la media de la muestra.
- $\bar{X}$  denota el valor promedio o deseado del contenido.
- $K$  es una constante de ajuste o tolerancia que indica el nivel de aceptación.
- $s$  es la desviación estándar de la muestra.

Se estableció una tolerancia del 15% para el valor de aceptación de las 10 tabletas; en caso de incumplimiento, se analizaron 20 tabletas adicionales, y el valor de aceptación para las 30 tabletas debía ser  $\leq 25\%$ . (Encalada Neira & Sánchez Mejía, 2018)

## 2.9 Análisis de datos

Una vez obtenida la información, los datos se anonimizaron y registraron en una base de datos creada utilizando el software Microsoft Office Excel 365 Personal, versión 2024.

Posteriormente, se empleó el programa estadístico Datatab para el tratamiento y evaluación de los datos. Se realizó un estudio estadístico descriptivo, calculando la media y la desviación estándar indicadores de tendencia central y variabilidad. Además, se llevaron a cabo pruebas de hipótesis, incluyendo ANOVA sin medidas repetidas para obtener el p-valor, y pruebas post-hoc de Bonferroni para la comparación por pares de las variables y determinar diferencias significativas. Se efectuó una curva de calibración y análisis de regresión lineal para evaluar la relación entre variables, empleando el coeficiente de determinación ( $R^2$ ) para medir la proporción de variabilidad explicada. También se calcularon el coeficiente de variación (CV) para evaluar la dispersión relativa de los datos en relación con la media, así como los valores máximos y mínimos para identificar los límites

superiores e inferiores de los datos recopilados. Este enfoque integral aseguró un análisis estadístico robusto, proporcionando una comprensión detallada de los datos y garantizando la validez y confiabilidad de los resultados obtenidos.

### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para cumplir con los objetivos planteados, se realizaron pruebas de control de calidad y estudios de bioequivalencia de los comprimidos de metformina clorhidratada de 500 mg y 850 mg expandidos en farmacias de Pasaje, El Oro. Se utilizó un muestreo no aleatorio intencional para seleccionar seis laboratorios farmacéuticos que proporcionan tabletas de metformina clorhidratada de 500 mg como medicamentos genéricos y se compararon con las tabletas de Glucophage® de 500 mg como medicamento innovador, etiquetadas como A para Glucophage y B, C, D, E y F para los genéricos. Para la metformina de 850 mg, se seleccionaron siete laboratorios farmacéuticos que proporcionan tabletas genéricas, comparándolas con Glucophage® de 850 mg como medicamento innovador, etiquetadas como A para Glucophage y B, C, D, E, F y G para los genéricos. Los resultados obtenidos se expresarán en orden alfabético según las etiquetas asignadas a cada medicamento.

#### 3.1 Características organolépticas de comprimidos de metformina de 500 mg

Como se observa en la **Tabla 1**, el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F presentan varias similitudes en sus características físicas. Los genéricos B y E se presentan como tabletas, mientras que el resto son comprimidos. Todos son de color blanco, excepto el genérico D, que es amarillo pálido. Todos los medicamentos presentan una superficie lisa, pero solo el medicamento B es liso sin ranura; los demás tienen ranura. En cuanto al recubrimiento, todos los genéricos tienen recubrimiento, mientras que el innovador A no lo tiene. Estos resultados indican que, aunque hay diferencias en el color, la presencia de ranura y el recubrimiento, los comprimidos son aceptables en sus características organolépticas, cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 1.** Características organolépticas de comprimidos de metformina de 500 mg

Parámetros	Innovador		Genérico			
	A	B	C	D	E	F
Color	Blanco	Blanco	Blanco	Amarillo Pálido	Blanco	Blanco
Aspecto	Liso y con ranura	Liso y sin ranura	Liso y con ranura	Liso y con ranura	Liso y con ranura	Liso y sin ranura
Recubrimiento	No	Si	Si	Si	Si	Si



La investigación de Dávila Hernández (2022) coincide en varios aspectos con los resultados del presente estudio, destacando que los comprimidos genéricos presentan una coloración uniforme y un aspecto óptimo, aunque solo el medicamento comercial tenía inscripción, a diferencia del presente estudio donde ninguno presentó inscripción. Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) también encontraron similitudes en la coloración regular de las tabletas, aunque en su estudio algunas tabletas tenían olor agradable, mientras que en el presente estudio la mayoría no tenía olor característico. Además, ellos observaron un aspecto óptimo solo en el medicamento innovador, mientras que en el presente estudio todos los comprimidos tenían una superficie lisa y aceptable. Paz y Melissa (2017) reportaron que tanto el innovador como los genéricos presentaban color blanco y una superficie lisa. Sin embargo, en su estudio, todos los comprimidos genéricos eran tabletas recubiertas alargadas con una ranura central, mientras que, en el presente estudio, los comprimidos presentaron variaciones en la forma y algunos no tenían ranura. Estas comparaciones son importantes para evaluar la consistencia y calidad de los medicamentos genéricos en comparación con el innovador, asegurando la confianza de los pacientes en los tratamientos recibidos.

### **3.2 Características organolépticas de comprimidos de metformina de 850 mg**

Como se puede observar en la **Tabla 2**, el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G presentan varias similitudes en sus características físicas. Todos los comprimidos, excepto el genérico B, se presentan en forma de comprimido. En cuanto al color, todos los comprimidos, tanto el innovador A como los genéricos B, C, D, E, F y G, son de color blanco. Todos los comprimidos presentan una superficie lisa; sin embargo, algunos de ellos tienen una ranura: el innovador A y los genéricos C, D, E, F y G. El genérico B es liso sin ranura. En cuanto al recubrimiento, todos los comprimidos genéricos B, C, D, E, F y G tienen recubrimiento, mientras que el comprimido innovador A carece de él. Estos resultados indican que, aunque hay diferencias en la presencia de ranura y el recubrimiento, los comprimidos son aceptables en sus características organolépticas, cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 2.** Características organolépticas de comprimidos de metformina de 850 mg

Parámetros	Innovador		Genérico				
	A	B	C	D	E	F	G
<b>Color</b>	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco	Blanco
<b>Aspecto</b>	Liso y con ranura	Liso y sin ranura	Liso y con ranura	Liso y con ranura	Liso y con ranura	Liso y con ranura	Liso y con ranura
<b>Recubrimiento</b>	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si

El estudio de Dávila Hernández (2022) encuentra coincidencias en varios aspectos con los resultados obtenidos en esta investigación, destacando que los comprimidos genéricos presentan una coloración uniforme y un aspecto óptimo, aunque solo el medicamento comercial tenía inscripción, lo cual difiere de este estudio donde ninguno presentó inscripción. Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) también identificaron similitudes en la coloración regular de las tabletas; sin embargo, en su estudio algunas tabletas tenían un olor agradable, mientras que en este estudio la mayoría no presentaba olor distintivo. Asimismo, observaron un aspecto óptimo únicamente en el medicamento innovador, mientras que en esta investigación todos los comprimidos presentaron una superficie lisa y aceptable. Paz y Melissa (2017) informaron que tanto los innovadores como los genéricos tenían un color blanco y una superficie lisa. No obstante, en su estudio, todos los comprimidos genéricos eran tabletas recubiertas alargadas con una ranura central, mientras que, en esta investigación, los comprimidos mostraron variaciones en la forma y algunos carecían de ranura. Estas comparaciones son cruciales para evaluar la consistencia y calidad de los medicamentos genéricos en comparación con los innovadores, garantizando la confianza de los pacientes en los tratamientos recibidos.

### 3.3 Dimensiones de medicamentos de metformina 500 mg

En la **Tabla 3**, se observan diferencias en las dimensiones físicas entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F. El comprimido innovador A tiene un largo de  $15,59 \pm 0,03$  mm, un ancho de  $7,70 \pm 0$  mm y un espesor de  $5,20 \pm 0$  mm. Entre los genéricos, el largo varía de  $16,14 \pm 0,07$  mm (C) a  $19,60 \pm 0$  mm (E), el ancho de  $6,45 \pm 0,10$  mm (D) a  $8,12 \pm 0,04$  mm (F) y el espesor de  $4,40 \pm 0$  mm (E) a  $5,86 \pm 0,05$  mm (B). El diámetro solo se reporta para el genérico B con  $11,20 \pm 0$  mm. La desviación estándar más alta en el largo es para el genérico C ( $\pm 0,07$  mm) y la más baja para E y F ( $\pm 0$  mm).

En el ancho, la desviación más alta es para D ( $\pm 0,10$  mm) y la más baja para A ( $\pm 0$  mm). En el espesor, la desviación más alta es para B ( $\pm 0,05$  mm) y la más baja para A y E ( $\pm 0$  mm). En cuanto al coeficiente de variación, el valor más alto se observa en el genérico D (1,2861%) y el más bajo en el innovador A y el genérico E (0,0%). Todas las dimensiones cumplen con los valores permitidos del coeficiente de variación (<2%), cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 3.** Dimensiones de medicamentos de metformina 500 mg

Parámetros	Innovador		Genérico				Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	
<b>Largo (mm)</b>	15,59 $\pm 0,03$	-	16,14 $\pm 0,07$	19,00 $\pm 0,01$	19,60 $\pm 0,00$	19,10 $\pm 0,00$	
<b>Ancho (mm)</b>	7,70 $\pm 0,00$	-	7,69 $\pm 0,03$	6,45 $\pm 0,10$	8,61 $\pm 0,03$	8,12 $\pm 0,04$	
<b>Espesor (mm)</b>	5,20 $\pm 0,00$	5,86 $\pm 0,05$	5,14 $\pm 0,05$	6,22 $\pm 0,08$	4,40 $\pm 0,00$	5,34 $\pm 0,05$	CV <2%
<b>Diámetro (mm)</b>	-	11,20 $\pm 0,00$	-	-	-	-	
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	0,0	0,8532	0,9728	1,2861	0,0	0,9363	

La investigación de Dávila Hernández (2022) coincide con estos hallazgos, señalando que los comprimidos genéricos cumplen con los parámetros especificados. Sin embargo, en su estudio, las longitudes varían de 19,219 mm a 22,681 mm, en contraste con las variaciones de 16,14 mm a 19,6 mm observadas aquí. La investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) también muestra cumplimiento con los parámetros especificados, aunque sus tabletas tienen longitudes de 20,74 mm a 25,83 mm. Paz y Melissa (2017) también encontraron que los comprimidos genéricos cumplen con las especificaciones de calidad, con espesores de 5,8 mm a 6,2 mm, longitudes de 19 mm a 21 mm y anchos de 7,5 mm a 8 mm. Estas investigaciones reflejan una consistencia en los métodos de manufactura y control de calidad.

### 3.4 Dimensiones de medicamentos de metformina 850 mg

En la **Tabla 4**, se observan diferencias en las dimensiones físicas entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G. El comprimido innovador A tiene un largo de

21,10 ± 0 mm. Entre los genéricos, el valor más bajo es 18,10 ± 0 mm (G) y el más alto es 22,20 ± 0 mm (D). En cuanto al ancho, el comprimido innovador A tiene un ancho de 7,64 ± 0,05 mm. Entre los genéricos, el valor más bajo es 7,00 ± 0 mm (G) y el más alto es 9,89 ± 0,03 mm (C). Respecto al espesor, el comprimido innovador A tiene un espesor de 6,10 ± 0 mm. Entre los genéricos, el valor más bajo es 6,20 ± 0,07 mm (B) y el más alto es 7,33 ± 0,05 mm (E). La desviación estándar más alta en el largo es para el genérico E (± 0,06 mm) y la más baja para los genéricos D y G (± 0 mm). En el ancho, la desviación más alta es para el genérico C (± 0,03 mm) y la más baja para G (± 0 mm). En el espesor, la desviación más alta es para el genérico D (± 0,11 mm) y la más baja para los genéricos A y G (± 0 mm). El coeficiente de variación más alto tomando como referencia el espesor, es presentado por el genérico C (1,9078%), mientras que el coeficiente de variación más bajo es presentado por A, F y G (0,0%). Aunque hay variaciones en las dimensiones específicas entre el comprimido innovador A y los genéricos, todos los comprimidos cumplen con los valores permitidos del coeficiente de variación (<2%), cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 4.** Dimensiones de medicamentos de metformina 850 mg

Parámetros	Innovador		Genérico					Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	G	
<b>Largo (mm)</b>	21,10 ± 0,00	18,87 ± 0,05	19,11 ± 0,03	22,20 ± 0,00	18,71 ± 0,06	18,10 ± 0,00	18,10 ± 0,00	
<b>Ancho (mm)</b>	7,64 ± 0,05	8,87 ± 0,05	9,89 ± 0,03	8,20 ± 0,00	7,68 ± 0,04	9,70 ± 0,05	7,70 ± 0,00	CV <2%
<b>Espesor (mm)</b>	6,10 ± 0,00	6,20 ± 0,07	6,29 ± 0,12	6,32 ± 0,11	7,33 ± 0,05	7,00 ± 0,00	6,40 ± 0,00	
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	0,0	1,1290	1,9078	1,7657	0,6821	0,0	0,0	

La investigación de Dávila Hernández (2022) coincide con estos hallazgos, indicando que los comprimidos genéricos cumplen con los parámetros especificados. No obstante, en su estudio, las longitudes varían de 19,219 mm a 22,681 mm, en contraste con las variaciones de 18 mm a 22,2 mm observadas aquí. La investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) también muestra cumplimiento con los parámetros especificados, aunque sus

tabletas tienen longitudes de 20,74 mm a 25,83 mm. Paz y Melissa (2017) también hallaron que los comprimidos genéricos cumplen con las especificaciones de calidad, con espesores de 5,8 mm a 6,2 mm, longitudes de 19 mm a 21 mm y anchos de 7,5 mm a 8 mm. Estas investigaciones reflejan una consistencia en los métodos de manufactura y control de calidad.

### 3.5 Friabilidad de medicamentos de metformina 500 mg

Como se puede observar en la **Tabla 5**, hay diferencias significativas en el parámetro de friabilidad (%) entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F medidos en comprimidos de 500 mg. En relación con el valor de friabilidad (%), el comprimido innovador A tiene un valor de  $0,12 \pm 0,05\%$ . Entre los genéricos, el valor más bajo es  $0,07 \pm 0,05\%$  (D) y el más alto es  $0,22 \pm 0,07\%$  (C). Todos los comprimidos cumplen con el rango establecido ( $< 1\%$ ). La prueba post hoc de Bonferroni ha revelado que las comparaciones de grupos por pares muestran diferencias significativas entre el genérico C con D, E, F, con un valor inferior a 0,05. En conclusión, aunque existen algunas variaciones en el valor de friabilidad (%) entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F, las diferencias si son estadísticamente significativas según el p-valor reportado ( $p = 0,004$ ). Sin embargo, se encontraron diferencias significativas en las comparaciones entre el genérico C y D, E y F. Además, todos los comprimidos cumplen con los rangos de medidas establecidos en la tabla ( $< 1\%$ ), cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 5.** Friabilidad de medicamentos de metformina 500 mg (n=3)

Parámetros	Innovador		Genéricos				Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	
Friabilidad (%)	0,12 $\pm 0,05$	0,15 $\pm 0,01$	0,22 $\pm 0,07$	0,07 $\pm 0,05$	0,09 $\pm 0,01$	0,09 $\pm 0,02$	<1%

**Anova sin medidas repetidas, p-valor:** 0,004

La investigación de Dávila Hernández (2022) coincide con estos hallazgos, indicando que los comprimidos genéricos cumplen con los parámetros especificados, con valores de friabilidad entre 0,10 % y 0,55 %. La investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) también muestra cumplimiento con los parámetros especificados, presentando valores de friabilidad dentro del límite máximo permitido por la USP del 1 %, con valores que varían entre 0,08 % y 0,45 %. En comparación con los resultados de este estudio, las

diferencias significativas entre los pares C-D, C-E y C-F sugieren variaciones en la formulación o el proceso de fabricación. La investigación de Paz y Melissa (2017) también indica que la friabilidad de los comprimidos genéricos de metformina se encuentra dentro del rango aceptable, con valores de friabilidad que oscilan entre 0,05 % y 0,30 %, cumpliendo con los estándares de la USP. Estos resultados son consistentes con los hallazgos del presente estudio, mostrando que, a pesar de algunas variaciones, la calidad de los comprimidos genéricos es comparable a la del medicamento innovador.

### 3.6 Friabilidad de medicamentos de metformina 850 mg

Como se puede observar en la **Tabla 6**, hay diferencias significativas en el parámetro de friabilidad (%) entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G medido en comprimidos de 850 mg. En relación con el valor de friabilidad (%), el comprimido innovador A tiene un valor de  $0,15 \pm 0,10\%$ . Entre los genéricos, el valor más bajo es  $0,04 \pm 0,01\%$  (C) y el más alto es  $0,33 \pm 0,02\%$  (G). Todos los comprimidos cumplen con el rango establecido ( $< 1\%$ ). La prueba post hoc de Bonferroni ha revelado que las comparaciones de grupos por pares muestran diferencias significativas entre el genérico G y los comprimidos A, B, C, D, E y F, con un valor inferior a 0,05. En conclusión, aunque existen algunas variaciones en el valor de friabilidad (%) entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G, las diferencias son estadísticamente significativas según el p-valor reportado ( $p = 0,001$ ). Además, todos los comprimidos cumplen con los rangos de medidas establecidos en la tabla ( $< 1\%$ ), cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 6.** Friabilidad de medicamentos de metformina 850 mg (n=3)

Parámetros	Innovador		Genéricos					Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	G	
F	0,15 $\pm 0,10$	0,06 $\pm 0,00$	0,04 $\pm 0,01$	0,09 $\pm 0,02$	0,05 $\pm 0,01$	0,09 $\pm 0,00$	0,33 $\pm 0,02$	$<1\%$

**Anova sin medidas repetidas, p-valor: 0,001**

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados de la friabilidad de los comprimidos de metformina clorhidratada muestran una variabilidad comparable con los hallazgos de este estudio. En ambos estudios, los comprimidos genéricos y el innovador se mantuvieron dentro del rango establecido por la USP ( $<1\%$ ), con valores de friabilidad

entre 0,10 % y 0,55 %. Según la investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), las tabletas de metformina de diferentes laboratorios mostraron valores de friabilidad dentro del límite máximo permitido por la USP del 1 %, con valores que variaron entre 0,08 % y 0,45 %. Comparando con los resultados de este estudio, las diferencias significativas entre los pares A-G, B-G, C-G, D-G, E-G y F-G sugieren variaciones en la formulación o el proceso de fabricación. La investigación de Paz y Melissa (2017) también indica que la friabilidad de los comprimidos genéricos de metformina se encuentra dentro del rango aceptable, con valores de friabilidad que oscilan entre 0,05 % y 0,30 %, cumpliendo con los estándares de la USP. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de este estudio, mostrando que, a pesar de algunas variaciones, la calidad de los comprimidos genéricos es comparable a la del medicamento innovador.

### **3.7 Dureza de medicamentos de metformina de 500 mg**

Como se puede observar en la **Tabla 7**, existen diferencias significativas en la dureza medida en kilogramos fuerza (kgf) entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F de 500 mg. El comprimido innovador A tiene un valor de  $1,48 \pm 0,13$  kgf. Entre los genéricos, el valor más bajo es  $0,85 \pm 0,18$  kgf (D) y el más alto es  $2,34 \pm 0,44$  kgf (E). La prueba post hoc de Dunn-Bonferroni mostró diferencias significativas entre el genérico D y los comprimidos A, B, C, E y F, así como entre el genérico E y los comprimidos A, C y D ( $p < 0,05$ ). Aunque existen variaciones significativas en la dureza, todos los medicamentos evaluados están fuera del rango aceptable de 6 a 9 kgf. En cuanto al coeficiente de variación, el valor más alto se observa en el genérico D (21,662%) y el más bajo en el genérico F (4,6741%). Este ensayo es complementario a los ensayos de desintegración y disolución para evaluar la calidad física y química. Ningún medicamento evaluado (Innovador A y los genéricos B, C, D, E y F) cumple con los estándares establecidos por la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 7.** Dureza de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3)

Parámetros	Innovador			Genéricos			Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	
<b>Promedio</b>	14,55 ± 1,28	14,67 ± 1,03	11,96 ± 0,50	8,31 ± 1,80	22,90 ± 4,32	20,87 ± 0,97	<b>6 a 9 Kgf</b>
<b>Máximo</b>	16,20	16,00	12,53	11,41	34,15	22,52	
<b>Mínimo</b>	11,21	12,94	11,02	5,81	18,65	19,26	
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	8,8603	7,0782	4,2033	21,6626	18,8862	4,6741	

**Anova sin medidas repetidas, p-valor: 0,001**

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los comprimidos de metformina analizados muestran valores de dureza entre 1,45 y 2,37 kgf, con algunos presentando un coeficiente de variación superior al 5 %. Esto es comparable con los resultados de este estudio, donde la mayoría de los comprimidos no cumplen con el rango de dureza aceptado (6 a 9 kgf). La investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) indica que las tabletas de metformina cumplen con los criterios de dureza, con valores entre 1,36 y 2,90 kgf, aunque algunas exceden el coeficiente de variación del 5 %. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de este estudio, donde algunos genéricos superan el rango de dureza permitido. La investigación de Paz y Melissa (2017) sugiere que los comprimidos genéricos de metformina tienen valores de dureza entre 2,09 y 2,17 kgf. Aunque estos valores son consistentes con los resultados de este estudio, la mayoría de los comprimidos no cumplen con el rango establecido (6 a 9 kgf).

### **3.8 Dureza de medicamentos de metformina de 850 mg**

Como se puede observar en la **Tabla 8**, existen diferencias significativas en la dureza medida en kilogramos fuerza (kgf) entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G de 850 mg. El comprimido innovador A tiene un valor de 2,03 ± 0,26 kgf, mientras que, entre los genéricos, el valor más bajo es 1,20 ± 0,13 kgf (D) y el más alto es 3,27 ± 0,14 kgf (E). La prueba post hoc de Bonferroni mostró diferencias significativas entre el genérico D y los comprimidos A, B, C, E, F y G, así como entre el genérico E y los comprimidos A, B, C, D, F y G (p < 0,05). Aunque existen variaciones significativas en la



dureza, todos los medicamentos evaluados están fuera del rango aceptable de 6 a 9 kgf. En cuanto al coeficiente de variación, el valor más alto se observa en el genérico D (10,9850%) y el más bajo en el genérico C (3,6783%). Este ensayo es complementario a los ensayos de desintegración y disolución para evaluar la calidad física y química. Ningún medicamento evaluado (Innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G) cumple con los estándares establecidos por la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 8.** Dureza de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3)

Parámetros	Innovador			Genéricos				Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	G	
<b>Promedio</b>	19,90 ± 2,54	21,90 ± 1,93	22,01 ± 0,81	11,76 ± 1,29	32,05 ± 1,35	18,80 ± 0,96	20,61 ± 1,75	<b>6 a 9 Kgf</b>
<b>Mínimo</b>	15,08	18,65	20,89	10,49	29,33	17,32	17,53	
<b>Máximo</b>	23,34	24,15	23,65	13,96	32,82	19,94	22,73	
<b>Coeficiente de Variación (%)</b>	12,7404	8,7978	3,6783	10,9850	4,2246	5,0914	8,4910	

**Anova sin medidas repetidas, p-valor: 0,001**

La investigación de Dávila Hernández (2022) muestra valores de dureza entre 1,45 y 2,37 kgf, con algunos comprimidos presentando un coeficiente de variación superior al 5 %, similar a los hallazgos de este estudio donde la mayoría no cumple con el rango de dureza aceptado (6 a 9 kgf). La investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) reporta valores de dureza entre 1,36 y 2,90 kgf, con algunas tabletas excediendo el coeficiente de variación del 5 %, lo cual es consistente con las variaciones observadas en los genéricos de este estudio. La investigación de Paz y Melissa (2017) indica que los comprimidos genéricos tienen valores de dureza entre 2,09 y 2,17 kgf, lo que coincide con los hallazgos de este estudio, donde la mayoría de los comprimidos no cumplen con el rango establecido (6 a 9 kgf).

### 3.9 Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 500 mg

Como se puede observar en la **Tabla 9**, hay diferencias significativas en el tiempo de desintegración entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F medido en minutos en comprimidos de 500 mg. El comprimido innovador A tiene un tiempo de desintegración de 5:52 minutos. Entre los genéricos, el valor más bajo es 7:06 minutos (C) y el más alto es 15:38 minutos (E). Todos los comprimidos cumplen con el rango de desintegración establecido ( $\leq 30$  minutos) según los estándares de la USP47-NF42 del 2024. Aunque existen variaciones en el tiempo de desintegración, todos los comprimidos cumplen con el criterio de desintegración dentro de los 30 minutos, indicando que las características de desintegración son generalmente aceptables.

**Tabla 9.** Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3)

Parámetros	Innovador		Genéricos				Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	
Tiempo (min)	5:52	8:25	7:06	8:52	15:38	9:06	$\leq 30$ min

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados del tiempo de desintegración de los comprimidos de metformina de 500 mg muestran que todos los comprimidos analizados cumplieron con el tiempo máximo permitido por la USP de 30 minutos, con tiempos entre 10 y 18 minutos. Estos hallazgos son consistentes con los de este estudio, donde todos los comprimidos cumplen con el rango de desintegración establecido, aunque con variaciones significativas. La investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) reporta tiempos de desintegración entre 6:30 y 9:15 minutos, comparables con los hallazgos de este estudio, donde todos los comprimidos se desintegran dentro del rango aceptable, con el comprimido innovador mostrando el menor tiempo de desintegración. Los resultados del estudio de Paz y Melissa (2017) indican que los tiempos de desintegración varían entre 7 y 15 minutos, alineándose con los resultados de este estudio y asegurando que los comprimidos genéricos y el innovador liberan el principio activo de manera efectiva dentro del tiempo establecido.

### 3.10 Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 850 mg

Como se puede observar en la **Tabla 10**, hay diferencias significativas en el tiempo de desintegración entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G medido en minutos en comprimidos de 850 mg. El comprimido innovador A tiene un tiempo de desintegración de 7:48 minutos. Entre los genéricos, el valor más bajo es 8:45 minutos (C) y el más alto es 12:49 minutos (D). Todos los comprimidos cumplen con el rango de desintegración establecido ( $\leq 30$  minutos) según los estándares de la USP47-NF42 del 2024. Aunque existen variaciones en el tiempo de desintegración, todos los comprimidos cumplen con el criterio de desintegración dentro de los 30 minutos, indicando que las características de desintegración son generalmente aceptables.

**Tabla 10.** Tiempo de desintegración de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3)

Parámetros	Innovador		Genéricos					Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	G	
Tiempo (min)	7:48	10:21	8:45	12:49	9:59	9:34	9:55	$\leq 30$ min

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados del tiempo de desintegración de los comprimidos de metformina de 850 mg indican que todos los comprimidos analizados cumplen con el tiempo máximo permitido por la USP de 30 minutos, con tiempos entre 10 y 18 minutos. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de este estudio, donde todos los comprimidos cumplen con el rango de desintegración establecido, aunque con variaciones significativas. La investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) reporta tiempos de desintegración entre 6:30 y 9:15 minutos, comparables con los hallazgos de este estudio, donde todos los comprimidos se desintegran dentro del rango aceptable, con el comprimido innovador mostrando el menor tiempo de desintegración. Los resultados del estudio de Paz y Melissa (2017) indican que los tiempos de desintegración varían entre 7 y 15 minutos, alineándose con los resultados de este estudio y asegurando que los comprimidos genéricos y el innovador liberan el principio activo de manera efectiva dentro del tiempo establecido.

### 3.11 Variación de peso de medicamentos de metformina de 500 mg

Como se puede observar en la **Tabla 11**, existen diferencias significativas en la variación de peso en comprimidos de 500 mg entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F. El comprimido innovador A tiene un peso de  $0,53 \pm 0$  g. Entre los genéricos, el valor más bajo es  $0,53 \pm 0$  g (B) y el más alto es  $0,76 \pm 0,01$  g (F). El rango de variación de peso aceptable es  $\pm 5\%$ . La prueba post hoc de Bonferroni ha revelado que las comparaciones de grupos por pares muestran diferencias significativas entre el comprimido A y los comprimidos C, D, E y F, así como entre el genérico F y todos los demás genéricos (B, C, D, E) ( $p < 0,05$ ). Aunque existen algunas variaciones en la variación de peso, las diferencias son estadísticamente significativas según el p-valor reportado ( $p = 0,001$ ). En cuanto al coeficiente de variación, el valor más alto se observa en el genérico C (1,8518%) y el más bajo en los comprimidos innovador A y B (0%). El genérico F presenta la mayor variación de peso, mientras que el genérico B presenta la menor. A pesar de las variaciones, todos los comprimidos cumplen con el rango de variación de peso establecido según la USP47-NF42 del 2024, indicando que las características de variación de peso son generalmente aceptables.

**Tabla 11.** Variación de peso de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3)

Parametros	Innovador		Genéricos				Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	
<b>Promedio</b>	0,53 $\pm 0$	0,53 $\pm 0$	0,54 $\pm 0,01$	0,72 $\pm 0,01$	0,62 $\pm 0,01$	0,76 $\pm 0,01$	
<b>Mínimo</b>	0,52	0,53	0,53	0,7	0,6	0,74	$\pm 5\%$
<b>Máximo</b>	0,54	0,54	0,56	0,74	0,64	0,78	
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	0	0	1,8518	1,388	1,6129	1,3157	

**Anova sin medidas repetidas, p-valor: 0,001**

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados de la variación de peso en comprimidos de metformina muestran una variabilidad comparable con los hallazgos de este estudio. En su estudio, algunos comprimidos cumplen con los criterios de la USP, mientras que otros no, lo cual es consistente con nuestros hallazgos. Según la investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), la variación de peso en tabletas de metformina también muestra resultados mixtos, con todas las tabletas excepto las de un

laboratorio cumpliendo con los criterios de la USP. Esto es similar a los resultados de este estudio, donde algunos genéricos cumplen con los criterios de variación de peso mientras que otros no. La investigación de Paz y Melissa (2017) reporta valores de variación de peso que cumplen con los estándares de la USP para la mayoría de los comprimidos analizados. Este estudio muestra que, aunque existen algunas variaciones, la mayoría de los comprimidos genéricos mantienen una variación de peso aceptable. Esto es congruente con los hallazgos de este estudio, asegurando la calidad del medicamento.

### **3.12 Variación de peso de medicamentos de metformina de 850 mg**

Como se puede observar en la **Tabla 12**, existen diferencias significativas en la variación de peso en comprimidos de 850 mg entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G. El comprimido innovador A tiene un peso de  $0,90 \pm 0,01$  g. Entre los genéricos, el valor más bajo es  $0,90 \pm 0,01$  g (G) y el más alto es  $1,14 \pm 0,00$  g (D). El rango de variación de peso aceptable es  $\pm 5\%$ . La prueba post hoc de Bonferroni ha revelado que las comparaciones de grupos por pares muestran diferencias significativas entre el comprimido D y todos los demás comprimidos (A, B, C, E, F, G), así como entre el comprimido G y los comprimidos A, B, C, D, E, F ( $p < 0,05$ ). Aunque existen algunas variaciones en la variación de peso, las diferencias son estadísticamente significativas según el p-valor reportado ( $p = 0,001$ ). En cuanto al coeficiente de variación, el valor más alto se observa en los comprimidos innovador A y genérico G (1,1111%) y el más bajo en el genérico D (0%). El genérico D presenta la mayor variación de peso ( $1,14 \pm 0,00$  g), mientras que el genérico G presenta la menor ( $0,90 \pm 0,01$  g). A pesar de las variaciones, todos los comprimidos cumplen con el rango de variación de peso establecido por la USP47-NF42 del 2024, indicando que las características de variación de peso son generalmente aceptables.

**Tabla 12.** Variación de peso de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3)

Parámetros	Innovador		Genéricos					Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	G	
<b>Promedio</b>	0,90 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,93 ± 0,01	1,14 ± 0,00	0,99 ± 0,01	0,92 ± 0,01	0,90 ± 0,01	±5%
<b>Mínimo</b>	0,89	0,90	0,90	1,10	0,96	0,90	0,88	
<b>Máximo</b>	0,91	0,93	0,95	1,10	1,00	0,93	0,92	
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	1,1111	1,0869	1,0752	0	1,0101	1,0869	1,1111	

**Anova sin medidas repetidas, p-valor: 0,001**

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados de la variación de peso en comprimidos de metformina muestran diferencias significativas similares a las encontradas en este estudio. En ambos estudios, se observó que algunos comprimidos no cumplen con el parámetro de uniformidad de contenido según la normativa USP, indicando una variabilidad en los procedimientos de manufactura que afecta la distribución del principio activo. Según la investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), la mayoría de las tabletas de metformina cumplen con la normativa USP, con excepción de algunas muestras. Estos hallazgos son consistentes con los de este estudio, donde algunos genéricos presentan mayor variabilidad en el peso, lo que puede impactar la calidad y eficacia del medicamento. En la investigación de Paz y Melissa (2017), los resultados de la uniformidad de contenido en comprimidos de metformina muestran que todos los comprimidos analizados cumplen con los criterios establecidos por la USP. Estos resultados coinciden con los hallazgos de este estudio en términos de variabilidad aceptable, aunque algunos genéricos presentaron mayores variaciones en peso, lo que podría indicar diferencias en los procesos de fabricación.

### 3.13 Valoración de medicamentos de metformina de 500 mg

Como se puede observar en la **Tabla 13**, existen diferencias significativas en los valores analizados en comprimidos de 500 mg entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F. El rango de valoración aceptable es de 90.0 % a 110 % según la USP47-NF42

del 2024. El comprimido innovador A tiene un valor medio de 100.97 %, que se encuentra dentro del rango aceptable. Entre los genéricos, el valor más alto es 105.29 % (F), y el más bajo es 91.06 % (E), ambos dentro del rango aceptable. En cuanto a los valores mínimos, el comprimido innovador A tiene un valor de 98.28 %. Entre los genéricos, el valor mínimo más bajo es 90.66 % (E) y el más alto es 104.83 % (F). Respecto a los valores máximos, el comprimido innovador A tiene un valor de 103.77 %. Entre los genéricos, el valor máximo más bajo es 91.42 % (E) y el más alto es 105.9 % (F). El ANOVA mostró diferencias significativas. La prueba post hoc de Bonferroni reveló diferencias significativas entre varios pares de grupos ( $p < 0.05$ ). En cuanto al coeficiente de variación, el valor más alto se observa en el genérico C (3,1001%) y el más bajo en el genérico D (0,3308%).

En resumen, existen diferencias significativas en los valores medios, la desviación típica, los valores mínimos y máximos entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E y F, reflejando variabilidad en la formulación y el proceso de fabricación. Sin embargo, todos los genéricos cumplen con el rango de valoración aceptable según la USP47-NF42 del 2024.

**Tabla 13.** Valoración de medicamentos de metformina de 500 mg (n=3)

Parámetros	Innovador		Genéricos				Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	
<b>Promedio</b>	100,97 ± 2,75	98,18 ± 2,58	99,35 ± 3,08	93,70 ± 0,31	91,06 ± 0,38	105,29 ± 0,55	90% - 110%
<b>Mínimo</b>	98,28	95,99	97,06	93,4	90,66	104,83	
<b>Máximo</b>	103,77	101,02	102,85	94,01	91,42	105,9	
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	2,7235	2,6278	3,1001	0,3308	0,4173	0,5223	

**Anova sin medidas repetidas, p-valor: 0,001**

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), se obtuvieron valores similares en la valoración del contenido de comprimidos de metformina, cumpliendo con los criterios de la USP47-NF42 aunque con variabilidad significativa en algunos laboratorios. Esto es consistente con nuestros hallazgos. El estudio de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018) también mostró que la mayoría de las tabletas cumplieron con los criterios de la USP

para la uniformidad del contenido, similar a nuestros resultados. El estudio de Paz y Melissa (2017) reportó valores dentro del rango del 95 % al 105 %, cumpliendo con las especificaciones de la USP, lo cual coincide con nuestros hallazgos. Sin embargo, algunos genéricos presentaron valores fuera del rango, posiblemente debido a diferencias en los procedimientos de manufactura.

### **3.14 Valoración de medicamentos de metformina de 850 mg**

Como se puede observar en la **Tabla 14**, existen diferencias significativas en los valores analizados en comprimidos de 850 mg entre el comprimido innovador A y los genéricos C, D, E, F y G. El rango de valoración aceptable es de 90.0 % a 110 % según la USP47-NF42 del 2024. El comprimido innovador A tiene un valor medio de 106.3 %. Entre los genéricos, el valor más alto es 105.24 % (B) y el más bajo es 96.65 % (D), ambos dentro del rango aceptable. En cuanto a los valores mínimos, el comprimido innovador A tiene un valor de 105.9 %. Entre los genéricos, el valor mínimo más bajo es 95.84 % (C) y el más alto es 99.65 % (E), ambos dentro del rango aceptable. Respecto a los valores máximos, el comprimido innovador A tiene un valor de 106.81 %. Entre los genéricos, el valor máximo más bajo es 97.36 % (D) y el más alto es 103.61 % (E), ambos dentro del rango aceptable. El ANOVA mostró diferencias significativas. La prueba post hoc de Dunn-Bonferroni reveló que las comparaciones de grupos por pares tenían un valor inferior a 0.05, indicando diferencias significativas entre estos pares. En cuanto al coeficiente de variación, el valor más alto se observa en el genérico E (1,9482%) y el más bajo en el innovador A (0,4327%).

En resumen, existen diferencias significativas en los valores medios, mínimos y máximos entre el comprimido innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G, reflejando variabilidad en la formulación y el proceso de fabricación. Sin embargo, todos los comprimidos cumplen con el rango de valoración aceptable de 90.0 % a 110 % según la USP47-NF42 del 2024.



**Tabla 14.** Valoración de medicamentos de metformina de 850 mg (n=3)

Parámetros	Innovador		Genéricos					Valores Permitidos
	A	B	C	D	E	F	G	
<b>Promedio</b>	106,3 ± 0,46	105,24 ± 0,91	97,16 ± 1,67	96,65 ± 0,69	101,63 ± 1,98	100,11 ± 1,68	106,1 ± 0,54	90% - 110%
<b>Mínimo</b>	105,9	104,38	95,84	95,99	99,65	98,43	105,59	
<b>Máximo</b>	106,81	106,2	99,04	97,36	103,61	101,78	106,66	
<b>Coefficiente de Variación (%)</b>	0,4327	0,8646	1,718	0,7139	1,9482	1,6781	0,5089	

**Anova sin medidas repetidas, p-valor: 0,001**

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados de la valoración de comprimidos de metformina clorhidratada muestran una variabilidad comparable con los hallazgos de este estudio. En ambos estudios, los comprimidos genéricos y el innovador se mantuvieron dentro del rango aceptable de 90,0 % a 110 %. Según la investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), las tabletas de metformina de diferentes laboratorios mostraron valores de valoración dentro del límite aceptable según la USP47-NF42. Al comparar con nuestros resultados, se observa que ambos estudios presentan comprimidos con valores de valoración aceptables, aunque algunas diferencias significativas en los valores medios y la desviación típica sugieren variaciones en la formulación o el proceso de fabricación. La investigación de Paz y Melissa (2017) también indica que la valoración de los comprimidos genéricos de metformina se encuentra dentro del rango aceptable, con valores que oscilan entre 95,46 % y 100,54 %, cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de este estudio, mostrando que, a pesar de algunas variaciones, la calidad de los comprimidos genéricos es comparable a la del medicamento innovador.

### **3.15 Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 500 mg**

Como se puede observar en la **Tabla 15**, existen diferencias significativas en los valores de f1 y f2 entre los comprimidos genéricos B, C, D, E y F. Los valores más bajos de f1 se observan en los genéricos C (7,54) y E (9,00), mientras que los más altos corresponden a

los genéricos D (11,38) y F (18,13). El genérico B no tiene valor de f1 reportado, ya que supera el 85 % de disolución al minuto 15, clasificándolo como bioequivalente. Todos los valores de f1 están dentro del rango aceptable (0 – 15) excepto el genérico F. Para f2, los valores más altos se observan en los genéricos C (61,44) y E (59,56), y los más bajos en los genéricos F (39,88) y D (51,69). El genérico B tampoco tiene valor de f2 reportado. Todos los valores de f2 se encuentran dentro del rango establecido (50 – 100) excepto el genérico F.

En resumen, todos los genéricos, excepto el F, cumplen con los rangos establecidos para f1 y f2 según la USP47-NF42 del 2024, indicando bioequivalencia con el innovador. El genérico B es bioequivalente directamente por su alta disolución al minuto 15.

**Tabla 15.** Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 500 mg

Parámetros	Genéricos					Valores Permitidos
	B	C	D	E	F	
f1	Bioequivalentes	7,54	11,38	9,00	18,13	0-15
f2	Bioequivalentes	61,44	51,69	59,56	39,88	50-100

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los perfiles de disolución y los factores de f1 y f2 muestran resultados similares a los de este estudio, manteniéndose dentro de los parámetros aceptables de la USP47-NF42 del 2024. Según Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), los perfiles de disolución y los factores de f1 y f2 también presentan valores aceptables según la USP47-NF42 del 2024. Algunas diferencias en los valores de f1 y f2 sugieren variaciones en la formulación o el proceso de fabricación, pero en general, los perfiles de disolución y los factores de similitud son adecuados. Paz y Melissa (2017) también encontraron que los perfiles de disolución de los comprimidos genéricos de metformina son similares a los del innovador, cumpliendo con los estándares de la USP47-NF42 del 2024. Estos resultados coinciden con los de este estudio, indicando que los comprimidos genéricos evaluados son bioequivalentes al innovador según la prueba de disolución in vitro.

### 3.16 Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 850 mg

Como se puede observar en la **Tabla 16**, se presentan los resultados de los cálculos correspondientes al factor de diferencia (f1) y al factor de similitud (f2) entre los comprimidos genéricos B, C, D, E, F y G. En relación con el factor de diferencia (f1), los valores más bajos se observan en los genéricos C (8,02) y D (4,79), mientras que los valores más altos corresponden a los genéricos E (12,88) y F (7,94). El genérico B no tiene valor de f1 reportado, ya que cumple con el criterio de disolución al minuto 15 superando el 85 %, clasificándolo directamente como bioequivalente. Todos los valores de f1 se encuentran dentro del rango aceptable (0 – 15). En cuanto al factor de similitud (f2), los valores más altos se observan en los genéricos C (62,58) y D (65,29), y los más bajos corresponden a los genéricos E (50,84) y G (54,72). El genérico B no tiene valor de f2 reportado por las mismas razones mencionadas anteriormente. Todos los valores de f2 están dentro del rango establecido (50 – 100).

En resumen, aunque existen variaciones en los valores de f1 y f2 entre los comprimidos genéricos B, C, D, E, F y G, todos cumplen con los rangos establecidos por la USP47-NF42 del 2024, indicando bioequivalencia con el innovador. El genérico B es considerado bioequivalente directamente debido a que supera el 85 % de disolución al minuto 15.

**Tabla 16.** Factor de diferencia (f1) y similitud (f2) de los medicamentos de metformina de 850 mg

Parámetros	Genéricos						Valores Permitidos
	B	C	D	E	F	G	
f1	Bioequivalentes	8,02	4,79	12,88	7,94	7,45	0-15
f2	Bioequivalentes	62,58	65,29	50,84	56,46	54,72	50-100

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los perfiles de disolución y los factores de diferencia (f1) y similitud (f2) muestran resultados comparables con los hallazgos de este estudio. En ambos estudios, los perfiles de disolución de los comprimidos genéricos de metformina clorhidratada y el innovador se mantuvieron dentro de los parámetros aceptables establecidos por la USP. Según la investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), los perfiles de disolución y los factores de diferencia y similitud

también presentan valores dentro del rango aceptable según la USP. Al comparar con nuestros resultados, se observa que ambos estudios muestran comprimidos con perfiles de disolución aceptables y factores de diferencia y similitud que cumplen con los criterios establecidos. La investigación de Paz y Melissa (2017) también indica que los perfiles de disolución de los comprimidos genéricos de metformina son similares a los del medicamento innovador, cumpliendo con los estándares de la USP. Estos resultados son consistentes con los hallazgos de este estudio, indicando que los comprimidos genéricos evaluados son bioequivalentes al innovador según la prueba de disolución in vitro.

### 3.17 Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 500mg

Como se puede observar en la **Tabla 17**, se presentan los resultados del porcentaje de eficiencia y el tiempo medio de disolución (TMD) para comprimidos de 500 mg entre el innovador A y los genéricos B, C, D, E y F. En relación con el porcentaje de eficiencia, el comprimido innovador A tiene un valor de 80,61 %. El valor más alto se observa en el genérico B con un 87,34 %, superando al innovador, mientras que el valor más bajo se encuentra en el genérico F con un 67,41 %. En cuanto al TMD, el comprimido innovador A tiene un valor de 13:05 minutos. El genérico B tiene el tiempo más rápido con 12:00 minutos, mientras que el genérico F presenta el tiempo más lento con 18:13 minutos.

En resumen, los resultados indican que el genérico B tiene un porcentaje de eficiencia superior al del innovador y también presenta un TMD más rápido, sugiriendo que podría tener una mejor disolución y mayor eficiencia en comparación con el innovador. Los otros genéricos presentan variaciones en ambos parámetros, con el genérico F teniendo los valores más bajos tanto en porcentaje de eficiencia como en TMD.

**Tabla 17.** Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 500mg

Parámetros	Innovador		Genéricos			
	A	B	C	D	E	F
Porcentaje de Eficiencia	80,61	87,34	78,00	74,59	75,47	67,41
TMD (min)	13:05	12:00	15:12	16:23	14:20	18:13

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados del porcentaje de eficiencia y el TMD son consistentes con los obtenidos en este estudio. En ambos

estudios, los perfiles de disolución muestran que los genéricos pueden tener un rendimiento comparable o superior al innovador en ciertos casos. Según la investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), los perfiles de disolución y la eficiencia de los comprimidos genéricos de metformina también muestran resultados similares a los del innovador, destacando la importancia de evaluar estos parámetros para asegurar la bioequivalencia. La investigación de Paz y Melissa (2017) también respalda estos hallazgos, indicando que los genéricos pueden cumplir con los estándares de calidad establecidos por la USP47-NF42 del 2024 y, en algunos casos, superar al innovador en términos de eficiencia y tiempo de disolución.

### 3.18 Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 850mg

Como se puede observar en la **Tabla 18**, se presentan los resultados del porcentaje de eficiencia y el tiempo medio de disolución (TMD) para comprimidos de 850 mg entre el innovador A y los genéricos B, C, D, E, F y G. En relación con el porcentaje de eficiencia, el comprimido innovador A tiene un valor de 70,86 %. El valor más alto se observa en el genérico B con un 74,82 %, superando al innovador, mientras que el valor más bajo se encuentra en el genérico E con un 66,2 %. En cuanto al TMD, el comprimido innovador A tiene un valor de 11:37 minutos. El genérico B tiene el tiempo más rápido con 9:32 minutos, mientras que el genérico E presenta el tiempo más lento con 12:54 minutos. En resumen, los resultados indican que el genérico B tiene un porcentaje de eficiencia superior al del innovador y también presenta un TMD más rápido, sugiriendo que podría tener una mejor disolución y mayor eficiencia en comparación con el innovador. Los otros genéricos presentan variaciones en ambos parámetros, con el genérico E teniendo los valores más bajos tanto en porcentaje de eficiencia como en TMD.

**Tabla 18.** Porcentaje de eficiencia y Tiempo Medio de Disolución (TMD) 850mg

Parámetros	Innovador		Genéricos				
	A	B	C	D	E	F	G
Porcentaje de Eficiencia	70,86	74,82	68,62	69,18	66,2	68,81	70,86
TMD (min)	11:37	9:32	11:01	11:45	12:54	12:19	11:38

De acuerdo con la investigación de Dávila Hernández (2022), los resultados del porcentaje de eficiencia y el TMD son consistentes con los obtenidos en este estudio. En ambos

estudios, los perfiles de disolución muestran que los genéricos pueden tener un rendimiento comparable o incluso superior al innovador en ciertos casos. Según la investigación de Encalada Neira y Sánchez Mejía (2018), los perfiles de disolución y la eficiencia de los comprimidos genéricos de metformina también muestran resultados similares a los del innovador, resaltando la importancia de evaluar estos parámetros para asegurar la bioequivalencia. La investigación de Paz y Melissa (2017) también apoya estos hallazgos, indicando que los genéricos pueden cumplir con los estándares de calidad establecidos por la USP47-NF42 del 2024 y, en algunos casos, superar al innovador en términos de eficiencia y tiempo de disolución.

## CONCLUSIONES

- Se analizaron las características fisicoquímicas de los medicamentos genéricos e innovadores de metformina en dos dosis: 500 mg y 850 mg. Para ambas dosis, todos los medicamentos cumplieron con las características organolépticas, dimensiones, friabilidad, variación de peso, valoración del contenido y tiempo de desintegración. Sin embargo, ninguno de los comprimidos, en ninguna de las dos dosis, cumplió con los requisitos de dureza.
- Se evaluaron los perfiles de disolución de los comprimidos de metformina de 500 mg y 850 mg, analizando el porcentaje de eficiencia y el tiempo medio de disolución (TMD) en comparación con el medicamento innovador. En ambas dosificaciones, todos los medicamentos genéricos cumplieron con los parámetros establecidos, aunque con variaciones. El genérico B destacó al superar al innovador en ambos parámetros, mostrando un mayor porcentaje de eficiencia y un TMD más rápido.
- La determinación de la bioequivalencia *in vitro* de los medicamentos genéricos de metformina respecto al medicamento innovador mostró que, para los comprimidos de 500 mg, todos los genéricos cumplieron con los criterios de bioequivalencia según los factores de diferencia (f1) y similitud (f2), excepto el genérico F. En el caso de los comprimidos de 850 mg, todos los genéricos cumplieron con los parámetros establecidos de f1 y f2. Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar estudios de bioequivalencia para asegurar la eficacia y seguridad de los medicamentos genéricos.

## RECOMENDACIONES

- Realizar estudios de bioequivalencia en medicamentos de alta relevancia clínica incluidos en el Cuadro Nacional de Medicamentos Básicos (CNMB), especialmente si ARCSA no ha verificado estos estudios.
- Corroborar el genérico F de 500 mg realizando pruebas adicionales en diferentes lotes del medicamento genérico de 500 mg de metformina para confirmar su cumplimiento con los estándares de bioequivalencia, dado que no cumplió con los parámetros de f1 y f2 en los resultados actuales.
- Proseguir con investigaciones sobre la bioequivalencia y confiabilidad de medicamentos genéricos para asegurar que cumplen con los estándares de calidad, seguridad y eficacia, garantizando su intercambiabilidad farmacéutica.



## BIBLIOGRAFIA

- Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria. (2023). *ARCSA-DE-2023-024-AKRG Expídese el Instructivo Externo IE-B.3.2.1-MED-02, versión 3: Criterios y requisitos para demostrar bioequivalencia y biodisponibilidad, en los medicamentos de uso y consumo humano*. ARCSA. <https://www.gob.ec/regulaciones/arcsa-2023-024-akrg-expidese-instructivo-externo-ie-b321-med-02-version-3-criterios-requisitos-demostrar-bioequivalencia-biodisponibilidad-medicamentos-uso-consumo-humano>
- Aguilera, I. I. de V., Betancourt, M. O., Rodríguez, L. A., Gallardo, S. B. R., Guifarro, M. A. R., & Turcios, D. M. Á. (2019). Metformina: Uso clínico y actualización. *Revista Médica Hondureña*, 87(1), Article 1. <https://doi.org/10.5377/rmh.v87i1.11935>
- Apolinario Crespín, T. S., & Chalen Solano, J. I. (2023). *Estudio comparativo de los parámetros de control de calidad de Loratadina 10 mg tabletas genéricas frente al medicamento innovador* [Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas]. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/69288>
- Aranda, M., & Rosasco, M. A. (2019). La farmacia de los medicamentos genéricos. *Rev. colomb. ciencias quim. farm*, 357-371. [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74182019000200357](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74182019000200357)
- Archila Andrade, Ana Mariel. (2022). *Evaluación del uso de Amaranto (Amaranthus cruentus L.) como desintegrante en la formulación de comprimidos farmacéuticos orales de desintegración normal*. —/ [UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA]. <https://www.biblioteca-farmacia.usac.edu.gt/library/index.php?title=15212&lang=en&query=@title=Special:GSMSearchPage@process=@autor=ARCHILA%20ANDRADE,%20ANA%20MARIEL%20@mode=&recnum=1>
- Arévalo Cucalón, Nel Estanislao. (2021). *Estudio de bioequivalencia de los medicamentos antihipertensivos multifuentes comparados con el medicamento innovador para la demostración de su equivalencia terapéutica* [Universidad Técnica de Machala,

Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala, Ecuador.].  
<http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/16624>

Arias Mora, F., & Badilla Jiménez, A. (2020). Análisis de la Intercambiabilidad de medicamentos biológicos en Costa Rica. *Bioderecho.es*, 9.  
<https://doi.org/10.6018/bioderecho.371151>

Arias Palma, R. M., & Rivera Correa, A. N. (2021). *Estudio comparativo de control de calidad de las tabletas de Metronidazol 500 mg genérico frente al medicamento innovador* [Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas].  
<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/59149>

Baquerizo Clemente, B. B., & Olvera Cedillo, F. J. (2022). *Estudio comparativo de parámetros fisicoquímicos y microbiológicos de comprimidos analgésicos genéricos nacionales frente a un medicamento de marca comercial*. [Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas].  
<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/61470>

Castro Quezada, Álvaro Fernando. (2021). *Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de los medicamentos psicotrópicos multifuente con el innovador* [Universidad Técnica de Machala, Facultad de Ciencias Químicas y de la Salud, Machala, Ecuador.]. <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/16947>

Ceriello, A., & Prattichizzo, F. (2021). Variability of risk factors and diabetes complications. *Cardiovascular Diabetology*, 20(1), 101. <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01289-4>

Cloete, L. (2022). Diabetes mellitus: An overview of the types, symptoms, complications and management. *Nursing Standard (Royal College of Nursing (Great Britain))*: 1987), 37(1), 61-66. <https://doi.org/10.7748/ns.2021.e11709>

Damanhour, Z. A., Alkreathy, H. M., Alharbi, F. A., Abualhamail, H., & Ahmad, M. S. (2023). A Review of the Impact of Pharmacogenetics and Metabolomics on the Efficacy of Metformin in Type 2 Diabetes. *International Journal of Medical Sciences*, 20(1), 142-150. <https://doi.org/10.7150/ijms.77206>

- Díaz, C. E., Salazar, J. V., Anchundia, A. A., Montenegro, A. D., Altamirano, Z. M., Molina, J. J., Maigua, J. P., Lascano, X. G., & Vargas, W. V. (2020). Metformina: Más allá de la diabetes mellitus. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 39(4), 422-426. <https://www.redalyc.org/journal/559/55965385007/html/>
- Duconge-Soler, J., Mangas Sanjuan, V., & Reynaldo Fernández, G. (2023). Conceptos y aplicaciones de los parámetros farmacocinéticos: Una guía para el salón de clases. *Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research*, 11(1), 160-178. [https://doi.org/10.56499/jppres22.1472\\_11.1.160](https://doi.org/10.56499/jppres22.1472_11.1.160)
- Encalada Neira, R. P., & Sánchez Mejía, S. V. (2018). *Equivalencia farmacéutica in vitro de metformina clorhidrato frente a Glucofage®* [bachelorThesis]. <http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/31443>
- Flores, J. X. D., Morán, E. E. M., Gaytán, Á. M. M., & Martínez, J. L. T. (2023). La diabetes mellitus y diabetes gestacional, en adolescente, en el mundo y en el Ecuador, manejo, prevención, tratamiento y mortalidad. *RECIMUNDO*, 7(2), Article 2. [https://doi.org/10.26820/recimundo/7.\(2\).jun.2023.33-48](https://doi.org/10.26820/recimundo/7.(2).jun.2023.33-48)
- Global Diabetes Data Report 2000 — 2045. (s. f.). International Diabetes Federation. Recuperado 25 de julio de 2024, de <https://diabetesatlas.org/data/en/world/>*
- González Pacheco, B. G. (2022). *Análisis de resultados fisicoquímicos de lotes de Imipramina materia prima y lotes de Imipramina tableta 25 mg según las especificaciones de la FEUM y la USP para su evaluación de control de calidad.* <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26600>
- Jin, X., Kim, E., Huh, K. Y., Hwang, I., Cho, J.-Y., Yu, K.-S., & Lee, S. (2020). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a fixed-dose combination of gemigliptin/metformin sustained release 25/500 mg compared to the loose combination in healthy male subjects. *Translational and Clinical Pharmacology*, 28(1), 43-54. <https://doi.org/10.12793/tcp.2020.28.e2>
- Jose Luis Vila Jato. (1997). *TECNOLOGIA FARMACEUTICA 2: FORMAS FARMACEUTICAS* (Vol. 2). SINTESIS.

- Liu, L., Li, X., Liu, Y., Xu, B., Li, Y., Yuan, F., Zhang, P., Tu, S., & Hu, W. (2022). Bioequivalence and Pharmacokinetic Study of 2 Edoxaban Tablets in Healthy Chinese Subjects. *Clinical Pharmacology in Drug Development*, 11(12), 1440-1446. <https://doi.org/10.1002/cpdd.1156>
- Lledó López, M. (2019). *Control de calidad de comprimidos genéricos*. <http://dspace.umh.es/handle/11000/7987>
- Majety, P., Lozada Orquera, F. A., Edem, D., & Hamdy, O. (2023). Pharmacological approaches to the prevention of type 2 diabetes mellitus. *Frontiers in Endocrinology*, 14, 1118848. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1118848>
- Medina Morales, F. I. (2020). *Comparación de la cinética de disolución de metformina en medicamentos genéricos*. <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26239>
- Mendoza Aquino, M. A., & Rodríguez Marcillo, O. S. (2021). *Comparación de parámetros fisicoquímicos de comprimidos de carvedilol de 25mg genérico frente al medicamento innovador*. [Universidad de Guayaquil. Facultad de Ciencias Químicas]. <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/58839>
- Miranda-Pérez de Alejo, C., Fernández-Cervera, M., Reyes-Naranjo, M. I., & Cabrera-Pérez, M. A. (2020). Aplicación del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica al Cuadro Básico de Medicamentos de Cuba: ¿bioequivalencia in vivo o disolución in vitro? *Revista de la OFIL*, 30(4), 291-300. <https://doi.org/10.4321/s1699-714x2020000400009>
- Molina Muñoz, I. C., & Franco Santamaría, P. A. (2019). *Diseño y elaboración de lote piloto de un comprimido con extracto de milenrama (Achillea millefolium L.) por compresión directa*. <https://repository.udca.edu.co/handle/11158/1930>
- Montero, J. G. J., Barakat, M. V., & Solórzano, M. L. C. (2022). Conceptos Actuales de la Terapia Con Insulina. *Revista Ciencia y Salud Integrando Conocimientos*, 6(3), Article 3. <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v6i3.416>

Nagaraju, B., & Anilkumar, K. V. (2021). Pharmacodynamic and pharmacokinetic interaction of losartan with glimepiride-metformin combination in rats and rabbits. *Indian Journal of Pharmacology*, 53(6), 465-470. [https://doi.org/10.4103/ijp.IJP\\_845\\_19](https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_845_19)

Nikolaidis, S., Virgiliou, C., Vekiou, M., Skari, A., Kechagidou, A., Gika, H., Theodoridis, G., Pappas, P., Leondaritis, G., & Mougios, V. (2020). Effect of exercise on key pharmacokinetic parameters related to metformin absorption in healthy humans: A pilot study. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 30(5), 858-864. <https://doi.org/10.1111/sms.13628>

Núñez-González, S., Delgado-Ron, A., & Simancas-Racines, D. (2020). Tendencias y análisis espaciotemporal de la mortalidad por diabetes mellitus en Ecuador, 2001-2016. *Revista Cubana de Salud Pública*, 46, e1314. <https://www.scielosp.org/article/rcsp/2020.v46n2/e1314/es/>

OPS. (2023). Perfil de carga de enfermedad por diabetes 2023: Ecuador. Recuperado 25 de julio de 2024, de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57829>

Organización Mundial de la Salud (OMS). (2023). Perfil de carga de enfermedad por diabetes 2023: Ecuador. Recuperado 25 de julio de 2024, de <https://iris.paho.org/handle/10665.2/57829>.

Pedraza Vázquez, E., García Martínez, J. R., & Trejo-Rodríguez, M. Á. (2020). *Capítulo de Estudio: Farmacocinética. Taller de Farmacocinética II (Study Chapter: Pharmacokinetics. Pharmacokinetic Workshop II)* (SSRN Scholarly Paper 3556296). <https://doi.org/10.2139/ssrn.3556296>

Rodríguez Saavedra, L. R. (2020). Comparación de los parámetros de control de calidad fisicoquímico y biofarmacéutico entre comprimidos innovadores y multifuente de benzodiazepinas disponibles en el mercado peruano. *Repositorio de Tesis - UNMSM*. <https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/16036>

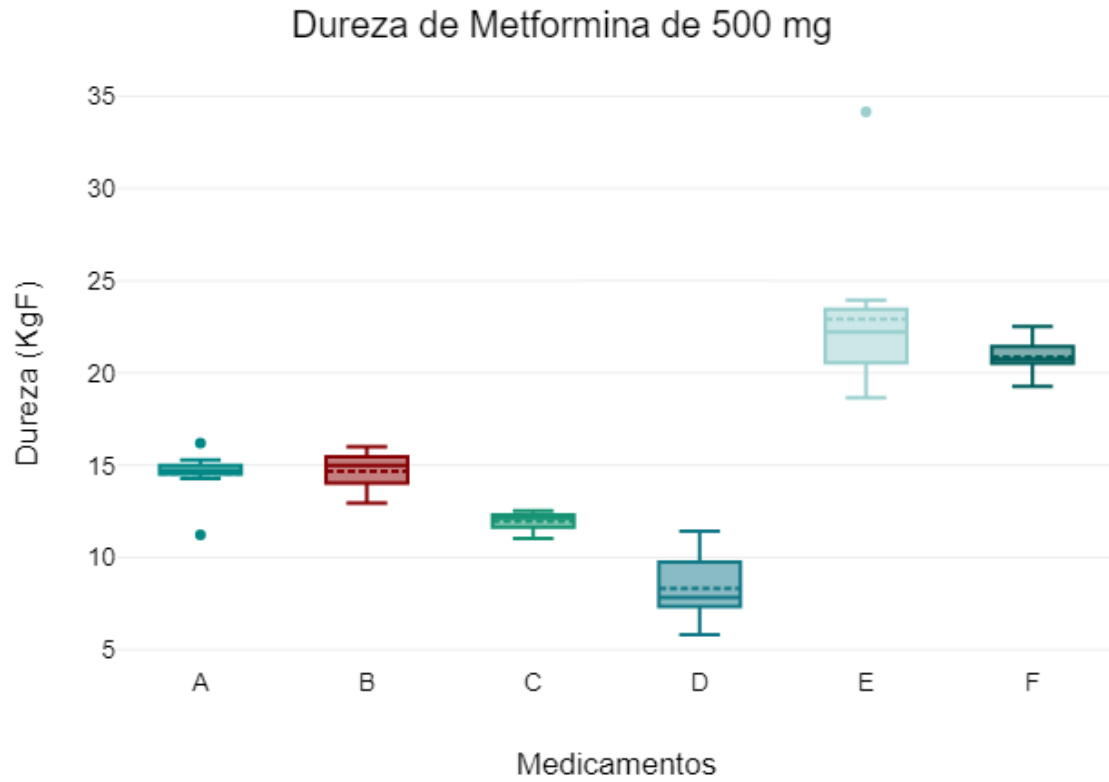
Rodríguez-Saavedra, L., Cruz-Aranda, L., Cruz-Julca, C., Alva-Plasencia, P., Rodríguez-Saavedra, L., Cruz-Aranda, L., Cruz-Julca, C., & Alva-Plasencia, P. (2021). Calidad biofarmacéutica e intercambiabilidad de medicamentos. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 62(3), 315-327. <https://doi.org/10.30827/ars.v62i3.15917>

- Samaniego Astudillo, O. E. (2023). *Estudio comparativo de las características fisicoquímicas y biofarmacéuticas de diferentes marcas comerciales de comprimidos de losartán 50 mg.* <https://dspace.ucacue.edu.ec/handle/ucacue/15187>
- Sánchez Macías, S. J. (2021). *Análisis bibliográfico de biodisponibilidad y bioequivalencia en Ecuador y Región Andina.* <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/56774>
- Segovia, J. S., Medina, M. S., Armijos, M. D., & Armijos, E. D. (2020). Determinantes sociales de salud y riesgos de padecer diabetes mellitus tipo 2. *Revista Científica Higía de la Salud*, 3(2), Article 2. <https://doi.org/10.37117/higia.v1i3.469>
- Shupingahua Fasabi, L., & Muñoz Garay, L. (2023). Eventos adversos en el tratamiento de Diabetes a causa de la Metformina en pacientes del Hospital Militar Central, 2022. *Universidad Privada de Huancayo Franklin Roosevelt.* <http://repositorio.uoosevelt.edu.pe/handle/20.500.14140/1702>
- Shuster, D. L., Shireman, L. M., Ma, X., Shen, D. D., Flood Nichols, S. K., Ahmed, M. S., Clark, S., Caritis, S., Venkataramanan, R., Haas, D. M., Quinney, S. K., Haneline, L. S., Tita, A. T., Manuck, T. A., Thummel, K. E., Brown, L. M., Ren, Z., Brown, Z., Easterling, T. R., & Hebert, M. F. (2020). Pharmacodynamics of Glyburide, Metformin, and Glyburide/Metformin Combination Therapy in the Treatment of Gestational Diabetes Mellitus. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 107(6), 1362-1372. <https://doi.org/10.1002/cpt.1749>
- Stielow, M., Witczyńska, A., Kubryń, N., Fijałkowski, Ł., Nowaczyk, J., & Nowaczyk, A. (2023). The Bioavailability of Drugs—The Current State of Knowledge. *Molecules*, 28(24), 8038. <https://doi.org/10.3390/molecules28248038>
- Sun, M.-L., Liu, F., Yan, P., Chen, W., & Wang, X.-H. (2023). Effects of food on pharmacokinetics and safety of metformin hydrochloride tablets: A meta-analysis of pharmacokinetic, bioavailability, or bioequivalence studies. *Heliyon*, 9(7), e17906. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e17906>

- Torres Rojas, D. (2020). *Influencia del porcentaje de compritol en la liberación de metformina a partir de matrices lipídicas*. <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/26230>
- Triggle, C. R., Mohammed, I., Bshesh, K., Marei, I., Ye, K., Ding, H., MacDonald, R., Hollenberg, M. D., & Hill, M. A. (2022). Metformin: Is it a drug for all reasons and diseases? *Metabolism: Clinical and Experimental*, 133, 155223. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155223>
- United States Pharmacopeial Convention. (2024). United States Pharmacopeia (USP) 47 - National Formulary (NF) 42. The United States Pharmacopeial Convention.
- Vargas, R., Arriaza, W., Pérez, A., & Gómez, L. (2023). ¿Cuál es el beneficio de los estudios de Bioequivalencia in vivo en El Salvador? *Revista ConCiencia Sanitaria*, 2, 40-48. <https://conscienciasanitaria.medicamentos.gob.sv/index.php/cs/article/view/34>
- Yendapally, R., Sikazwe, D., Kim, S. S., Ramsinghani, S., Fraser-Spears, R., Witte, A. P., & La-Viola, B. (2020). A review of phenformin, metformin, and imeglimin. *Drug Development Research*, 81(4), 390-401. <https://doi.org/10.1002/ddr.21636>

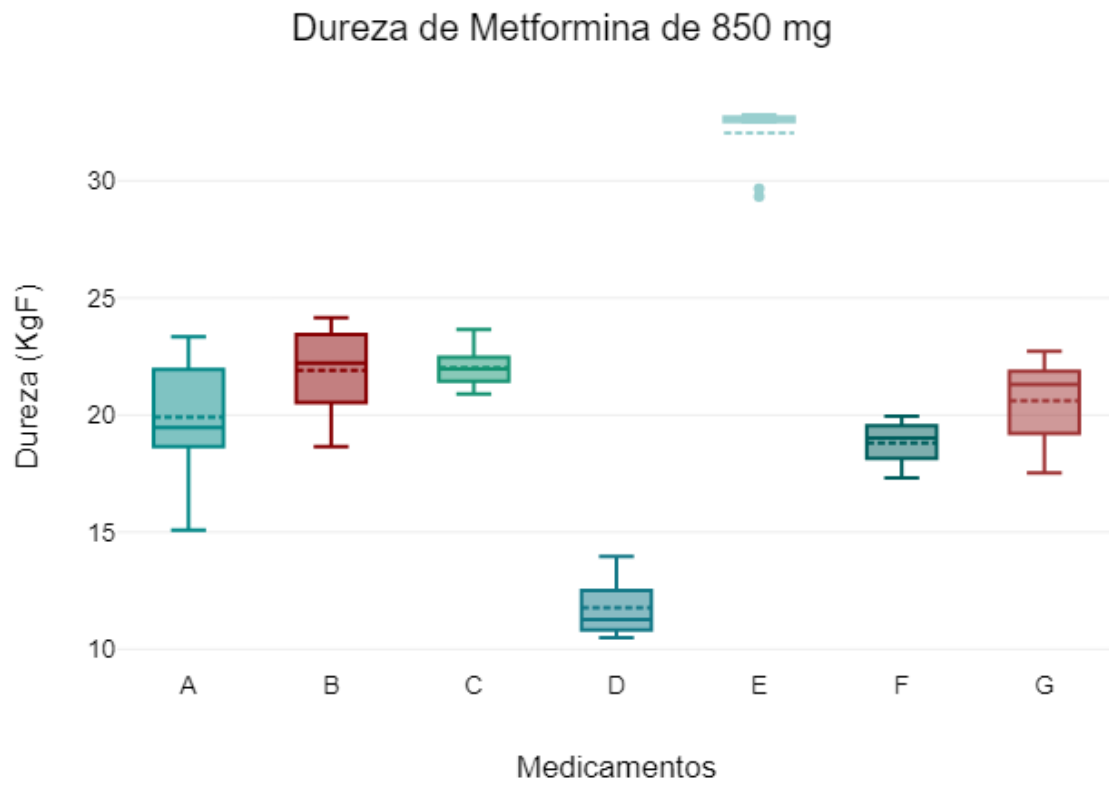
## ANEXOS

### Anexo 1. Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Dureza de Metformina de 500 mg

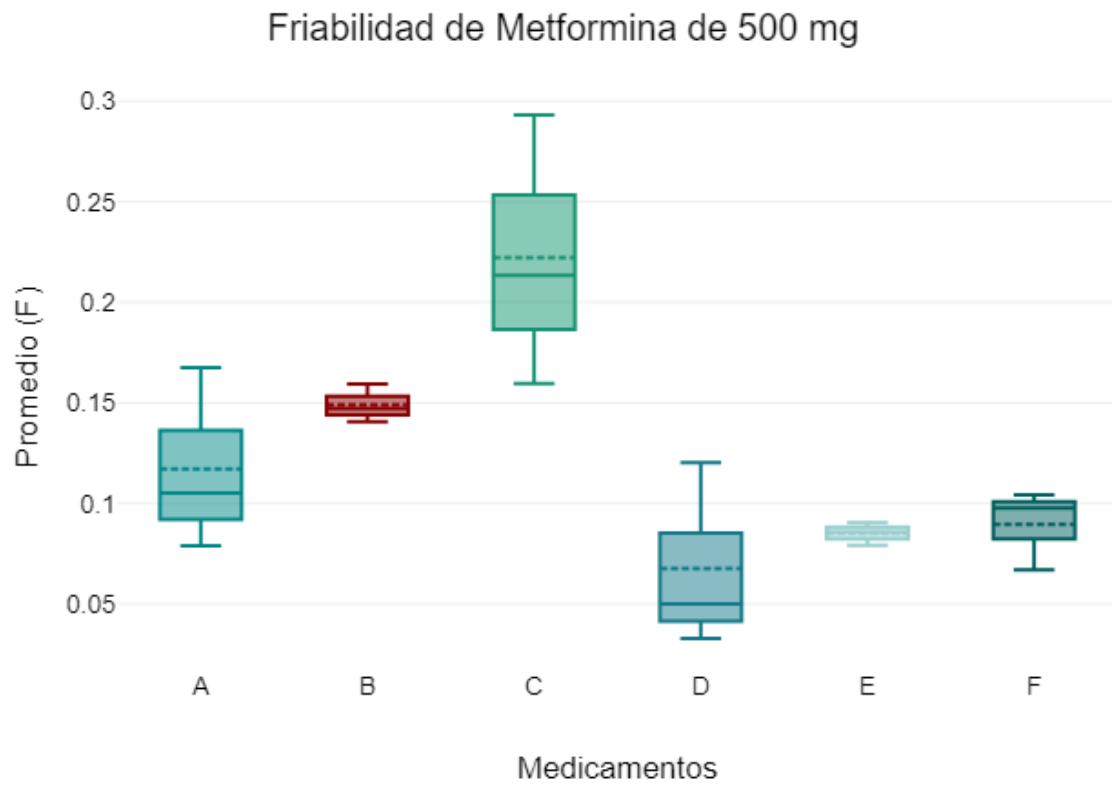




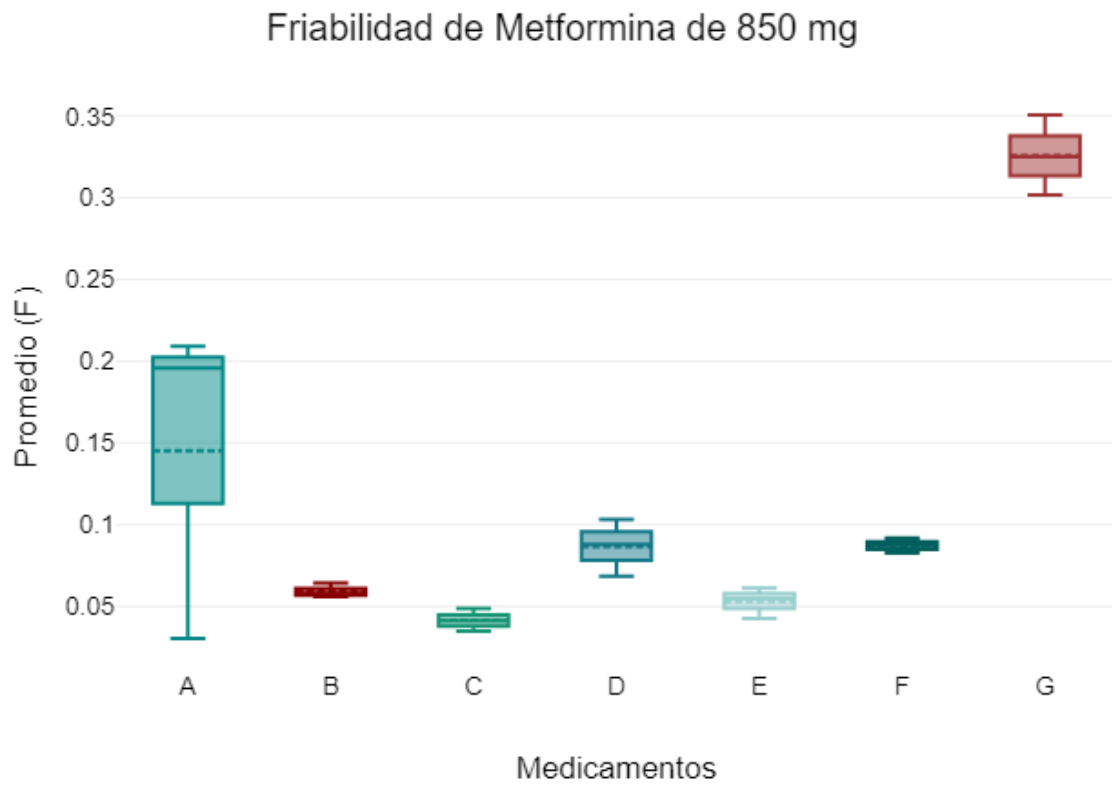
**Anexo 2.** Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Dureza de Metformina de 850 mg



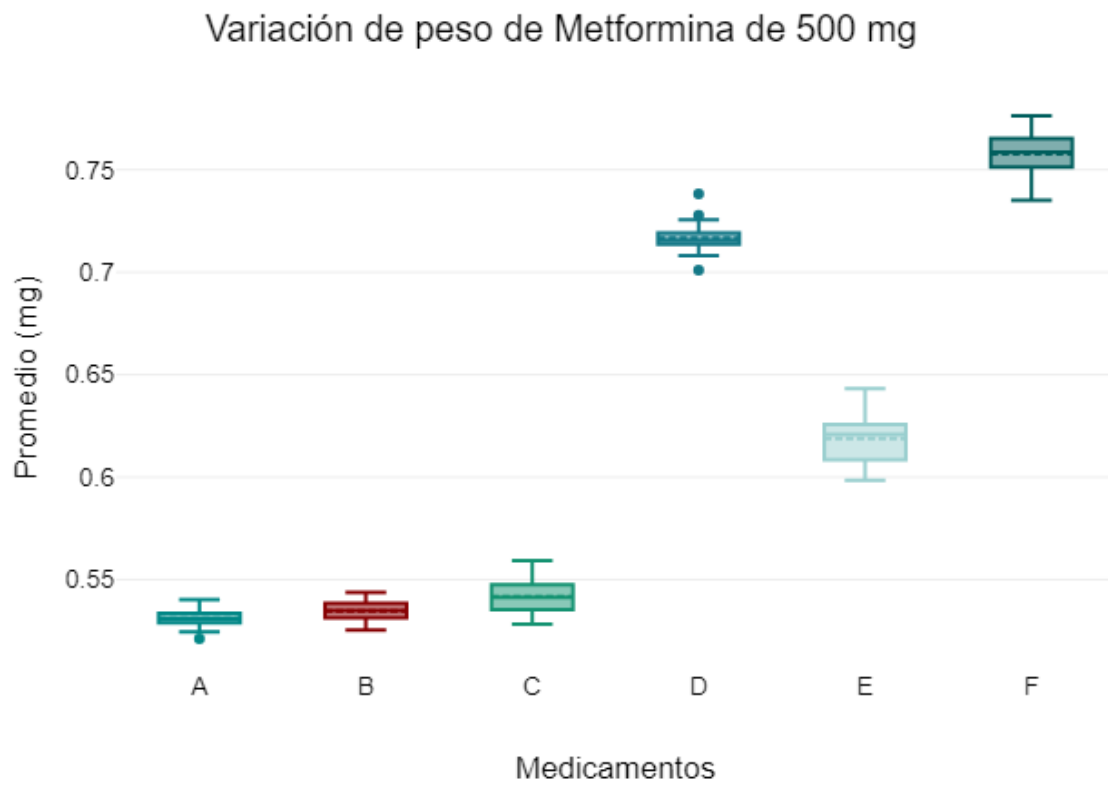
**Anexo 3.** Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Friabilidad de Metformina de 500 mg



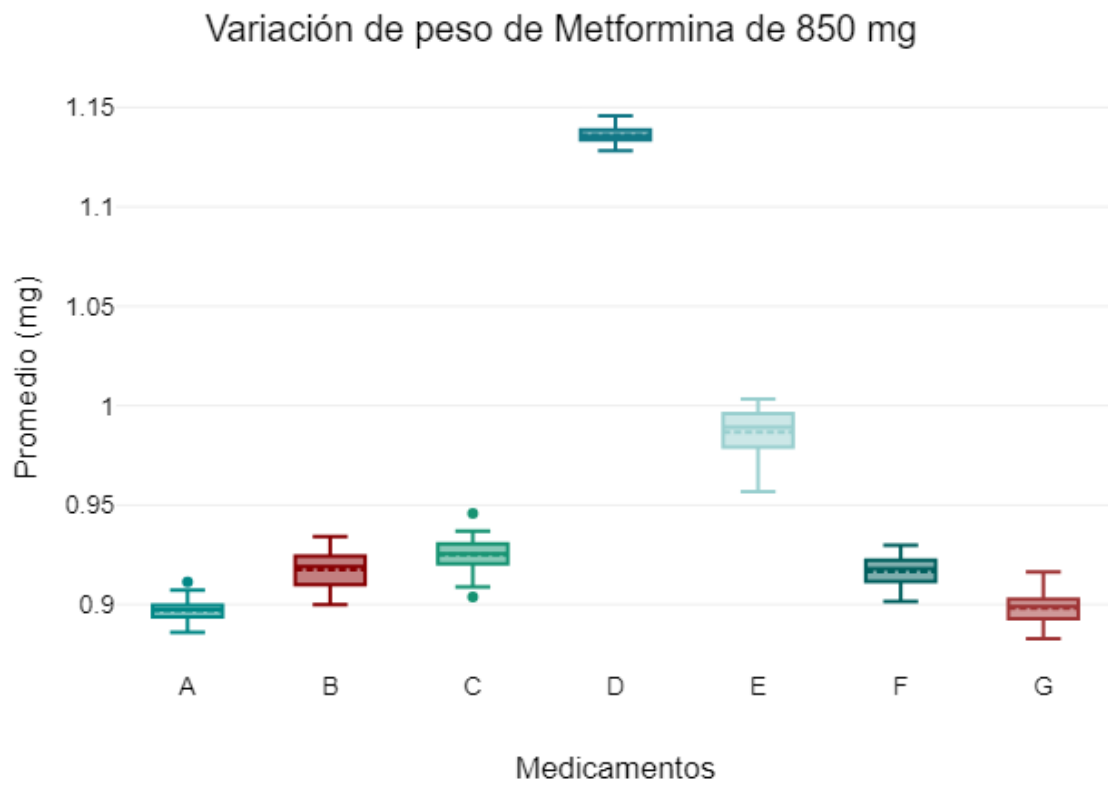
**Anexo 4.** Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Friabilidad de Metformina de 850 mg



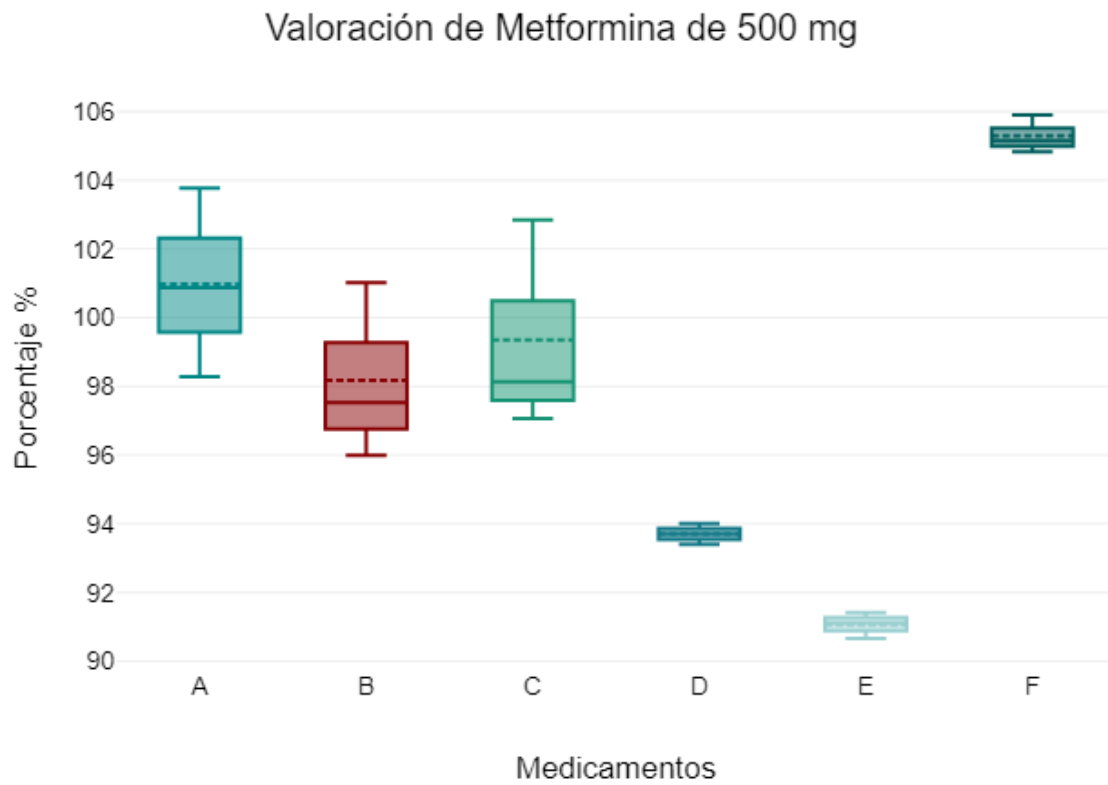
**Anexo 5.** Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Variación de Peso de Metformina de 500 mg



**Anexo 6.** Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Variación de Peso de Metformina de 850 mg



**Anexo 7.** Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Valoración de Metformina de 500 mg



**Anexo 8.** Esquema de Caja y Bigote de Ensayo de Valoración de Metformina de 850 mg

