

Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada

Tipo de Publicación	Boletín de Revisión
Fecha de Publicación	22-feb-2019
Fecha Oficial	01-mar-2019
Comité de Expertos	Monografías de Medicamentos Químicos 3
Motivo de la Revisión	Cumplimiento

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos 2015–2020, el Comité de Expertos en Monografías de Medicamentos Químicos 3 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba de Disolución 16* para incluir un medicamento aprobado por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

El Boletín de Revisión de Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada reemplaza la monografía oficial vigente y será incorporado en una próxima publicación.

Para cualquier pregunta, por favor contactar a Andrea F. Carney, Enlace Científico (301-816-8155 o afc@usp.org).

Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada

DEFINICIÓN

Las Tabletas de Liberación Prolongada de Clorhidrato de Metformina contienen no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$).

IDENTIFICACIÓN

- **A.** El tiempo de retención del pico principal de la *Solución muestra* corresponde al de la *Solución estándar*, según se obtienen en la *Valoración*.

VALORACIÓN

• PROCEDIMIENTO

Solución amortiguadora: 0,5 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio y 0,5 g/L de cloruro de sodio en agua. Antes de la dilución final, ajustar con ácido fosfórico 0,06 M a un pH de 3,85.

Fase móvil: Acetonitrilo y *Solución amortiguadora* (1:9).

[NOTA—Para mejorar la separación, la composición de acetonitrilo y *Solución amortiguadora* se puede cambiar a 1:19, si fuera necesario.]

Diluyente: Solución de acetonitrilo al 1,25% en agua

Solución estándar: ($L/4000$) mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Diluyente*, donde L es la cantidad declarada, en mg, de clorhidrato de metformina en cada Tableta.

Solución madre de aptitud del sistema: 12,5 µg/mL de ER Compuesto Relacionado B de Metformina USP y de ER Compuesto Relacionado C de Metformina USP en *Diluyente*

Solución de aptitud del sistema: Diluir 0,5 mL de *Solución madre de aptitud del sistema* con *Solución estándar* hasta 50 mL.

Solución madre de la muestra: Reducir a polvo fino no menos de 10 Tabletas. Transferir una cantidad de polvo, equivalente al peso promedio por Tableta, a un vaso de homogeneización y agregar 500 mL de solución de acetonitrilo al 10%. Alternativamente, homogeneizar y dejar que se empape hasta que la muestra se haya homogeneizado por completo. [NOTA—Una secuencia de homogeneización sugerida es la siguiente. Homogeneizar la muestra usando cinco pulsos, de 5 segundos cada uno, a aproximadamente 20 000 rpm, y dejar que se empape durante 2 minutos. Repetir estos pasos dos veces más.]

Solución muestra: Pasar una porción de *Solución madre de la muestra* a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, desechando los primeros 3 mL del filtrado. Transferir 25 mL del filtrado a un matraz volumétrico de 200 mL y diluir con agua a volumen.

Sistema cromatográfico

(Ver *Cromatografía* (621), *Aptitud del Sistema*.)

Modo: HPLC

Detector: UV 218 nm

Columna: 3,9 mm × 30 cm; relleno L1 de 10 µm

Temperatura de la columna: 30°

Velocidad de flujo: 1 mL/min

Volumen de inyección: 10 µL

Tiempo de corrida: Hasta después del sitio de elución de compuesto relacionado C de metformina

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución de aptitud del sistema*

[NOTA—Los tiempos de retención relativos para compuesto relacionado B de metformina, metformina y compuesto relacionado C de metformina son 0,86; 1,0 y 2,1–2,3, respectivamente. El compuesto relacionado C de metformina puede tener un tiempo de retención

variable. La composición de la *Fase móvil* se puede cambiar a 1:19, si eluye a un tiempo de retención relativo menor de 2,1.]

Requisitos de aptitud

Resolución: No menos de 1,5 entre los picos debidos a compuesto relacionado B de metformina y metformina

Factor de asimetría: No menos de 0,8 y no más de 2,0 para el pico de metformina

Desviación estándar relativa: No más de 1,5% para el pico de metformina y no más de 10% para cada uno de los picos debidos a compuesto relacionado B de metformina y compuesto relacionado C de metformina

Análisis

Muestras: *Solución estándar* y *Solución muestra*

Calcular el porcentaje de la cantidad declarada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_S) \times (C_S/C_U) \times 100$$

r_U = respuesta del pico de la *Solución muestra*

r_S = respuesta del pico de la *Solución estándar*

C_S = concentración de ER Clorhidrato de Metformina USP en la *Solución estándar* (mg/mL)

C_U = concentración nominal de clorhidrato de metformina en la *Solución muestra*

Criterios de aceptación: 90,0%–110,0%

PRUEBAS DE DESEMPEÑO

Cambio en la redacción:

• DISOLUCIÓN (711)

Prueba 1

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 1: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Aparato 2: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Detector: UV 232 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno hidrófilo adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm. Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = [(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{180} \times V_S)] \times (100/L)$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)

V_S = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)

C_{60} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

C_{180} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 3 horas (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 1*.

Tabla 1

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%)	Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%)
1	20–40	22–42
3	45–65	49–69
10	No menos de 85	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 2: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 2* de la USP.

Medio: Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 2; 6 y 10 h

Detector: UV 232 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Calcular, en mg/mL, el contenido de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) (C_i), en *Medio* en cada tiempo de muestreo (t):

$$\text{Resultado} = (A_U \times C_S \times D_U) / A_S$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

C_S = concentración de clorhidrato de metformina en la *Solución estándar* (mg/mL)

D_U = factor de dilución de la solución en análisis

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo, usando las siguientes fórmulas.

Cantidad disuelta, como porcentaje, en el primer tiempo de muestreo (1 hora):

$$\text{Resultado} = (C_1 \times V \times 100) / L$$

C_1 = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en el primer intervalo de tiempo (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Cantidad disuelta, como porcentaje, en el segundo tiempo de muestreo (2 horas):

$$\text{Resultado} = [C_2 \times (V - SV_1) + C_1 \times SV_1] \times (100/L)$$

C_2 = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en el segundo intervalo de tiempo (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

SV_1 = volumen de la muestra retirada a la primera hora (mL)

C_1 = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* a la primera hora (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Cantidad disuelta, como porcentaje, en el tiempo de muestreo n :

$$\text{Resultado} = \{C_n \times [V - (n - 1)V_S] + (C_1 + C_2 + \dots + C_{n-1}) \times V_S\} \times (100/L)$$

C_n = contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en el intervalo de tiempo n (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

n = intervalo de tiempo de interés

V_S = volumen de la muestra retirada en cada intervalo de tiempo (mL)

C = como $C_1, C_2, C_3, \dots, C_{n-1}$, el contenido de clorhidrato de metformina en *Medio* en cada intervalo de tiempo (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 2*.

Tabla 2

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	20–40
2	35–55
6	65–85
10	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 3: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 3* de la USP.

Medio, Aparato 1 y Aparato 2: Proceder según se indica en la *Prueba 1*.

Tiempos: 1; 2; 5 y 12 horas para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg; y 1; 3 y 10 horas para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Detector: UV 232 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno hidrófilo adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{120} \times V_S) + (C_{300} \times V_S) + (C_{720} \times V_S)] \times 100\} / L$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)

V_S = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)

C_{60} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

C_{120} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 2 horas (mg/mL)

C_{300} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 5 horas (mg/mL)

C_{720} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 12 horas (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver las *Tablas 3 y 4*.

Tabla 3. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 500 mg

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	20–40
2	35–55
5	60–80
12	No menos de 85

Tabla 4. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 750 mg

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	22–42
3	49–69
10	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 4: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 4* de la USP.

Medio: Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

Aparato 2: 100 rpm

Tiempos: 1; 3; 6 y 10 h

Detector: UV 250 nm (hombro)

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Calcular, en mg/mL, el contenido de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) (C_i), en *Medio* en cada

tiempo de muestreo (t), usando las fórmulas especificadas en la *Prueba 2*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 5*.

Tabla 5

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	20–40
3	45–65
6	65–85
10	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 5: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 5* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 900 mL, desgasificado

Aparato 1: 100 rpm, con el portamuestras vertical que se describe en la *Figura 1* y la *Figura 2*.

Tiempos: 2; 8 y 16 h

Detector: UV 250 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Colocar un portamuestras vertical en cada canastilla (ver las *Figuras 1 y 2*). Colocar 1 Tableta dentro del portamuestras, asegurándose de que las Tabletas queden en posición vertical en el fondo de las canastillas. Calcular, en mg/mL, el contenido de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) (C_i), en *Medio* en cada tiempo de muestreo (t), usando las fórmulas especificadas en la *Prueba 2*.

Tolerancias: Ver la *Tabla 6*.

Tabla 6

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%)	Cantidad Disuelta, Tableta de 1000 mg (%)
2	No más de 30	No más de 30
8	60–85	65–90
16	No menos de 90	No menos de 90

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* <711>, *Tabla de Aceptación 2*.

Figura 2

Prueba 6: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 6* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL, desgasificado

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivo de sumersión USP, si fuera necesario.

Detector: UV 233 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro de polietileno hidrófilo adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{180} \times V_S) + (C_{600} \times V_S)] \times 100\}/L$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)
 V_S = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)
 C_{60} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)
 C_{180} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 3 horas (mg/mL)
 C_{600} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 10 horas (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 7*.

Tabla 7

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%)	Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%)
1	20–40	20–40
3	45–65	45–65
10	No menos de 85	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 7: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 7* de la USP.

Medio: Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

Aparato 1: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Aparato 2: 50 rpm, con dispositivo de sumersión USP, para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Detector: UV 232 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{180} \times V_S) + (C_{600} \times V_S)] \times 100\}/L$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)
 V_S = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)
 C_{60} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

C_{180} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 3 horas (mg/mL)

C_{600} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 10 horas (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 8*.

Tabla 8

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%)	Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%)
1	20–40	20–40
3	45–65	40–60
10	No menos de 85	No menos de 80

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 8: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 8* de la USP.

Medio: Preparar según se indica en la *Prueba 1*; 1000 mL.

Aparato 1: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Aparato 2: 100 rpm, con dispositivo de sumersión, para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

Tiempos: 1; 2; 6 y 10 h

Detector: UV 232 nm

Solución estándar: ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_{60} \times V_S) + (C_{120} \times V_S) + (C_{360} \times V_S) + (C_{600} \times V_S)] \times 100\}/L$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

V = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)

V_S = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)

C_{60} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a la primera hora (mg/mL)

C_{120} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 2 horas (mg/mL)

C_{360} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 6 horas (mg/mL)

C_{600} = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada a las 10 horas (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 9*.

Tabla 9

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%)	Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%)
1	20–40	20–40

Tabla 9 (continuación)

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta, Tableta de 500 mg (%)	Cantidad Disuelta, Tableta de 750 mg (%)
2	30–50	35–55
6	65–85	75–95
10	No menos de 85	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 9: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 9* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 1: 100 rpm, para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Aparato 2: 100 rpm, para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

Tiempos: 1; 5; 12 y 20 horas para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg; y 1; 4; 10 y 24 horas para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Solución estándar: 0,5 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m.

Detector: UV 232 nm

Longitud de paso: 0,01 cm, celda de flujo

Blanco: *Medio*

Análisis: Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$\text{Resultado} = \{[(A_U/A_S) \times C_S \times (V - V_S) + (C_1 \times V_S) + (C_2 \times V_S) + (C_3 \times V_S) + (C_4 \times V_S)] \times 100\} / L$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)
 V = volumen inicial de *Medio* en el vaso (mL)
 V_S = volumen retirado del vaso en los muestreos previos (mL)
 C_1 = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el primer tiempo de muestreo (mg/mL)
 C_2 = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el segundo tiempo de muestreo (mg/mL)
 C_3 = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el tercer tiempo de muestreo (mg/mL)
 C_4 = concentración de clorhidrato de metformina en *Medio* determinada en el cuarto tiempo de muestreo (mg/mL)
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver las *Tablas 10 y 11*.

Tabla 10. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 500 mg

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	20–40

Tabla 10. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 500 mg (continuación)

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
5	45–65
12	70–90
20	No menos de 85

Tabla 11. Para Tabletas con un Contenido Declarado de 750 mg

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	20–45
4	45–70
10	70–95
24	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 10: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 10* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato 0,05 M (que se prepara disolviendo 6,8 g de fosfato monobásico de potasio en 250 mL de agua, agregando 77 mL de hidróxido de sodio 0,2 N y 500 mL de agua, ajustando con hidróxido de sodio 2 N o ácido clorhídrico 2 N a un pH de 6,8 y diluyendo con agua hasta 1000 mL.)

Aparato 1: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Aparato 2: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Solución estándar: ($L/100\,000$) mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Esta solución permanece estable durante 72 horas a temperatura ambiente.

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio* previamente equilibrado a $37,0 \pm 0,5^\circ$. Centrifugar a 2500 rpm durante 10 minutos. Diluir una porción del sobrenadante con *Medio* hasta obtener una concentración teórica de ($L/100\,000$) mg/mL, donde L es la cantidad declarada, en mg/Tableta.

Detector: UV 233 nm

Longitud de paso: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis: Calcular la concentración, en mg/mL, de clorhidrato de metformina (C) en cada tiempo de muestreo:

$$C_i = (A_U/A_S) \times C_S$$

- A_U = absorbancia de la *Solución muestra*
 A_S = absorbancia de la *Solución estándar*
 C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

Calcular la cantidad disuelta (Q_i) de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje acumulado de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

8 Metformina

Boletín de Revisión
Oficial: marzo 1, 2019

A $i = 1$:

$$Q_1 = (C_1 \times V/L) \times 100$$

A $i = 3$:

$$Q_3 = [C_3(V - V_s) + (C_1 \times V_s)] \times 100/L$$

A $i = 10$:

$$Q_{10} = [C_{10}(V - 2V_s) + (C_1 + C_3)V_s] \times 100/L$$

V = volumen inicial de *Medio*, 1000 mL

V_s = volumen de muestreo, 10 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

Tolerancias: Ver la *Tabla 12*.

Tabla 12

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–45
3	50–70
10	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 11: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 11* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 1: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Aparato 2: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Solución estándar: 7,5 $\mu g/mL$ de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasarla a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μm , desechando los primeros 3 mL del filtrado. Diluir 3,0 mL del filtrado con *Medio* hasta 200 mL. Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg, diluir 2,0 mL del filtrado con *Medio* hasta 200 mL. Reemplazar el volumen de *Medio* tomado con el mismo volumen de *Medio* precalentado a $37,0 \pm 0,5^\circ$.

Detector: UV 232 nm

Longitud de paso: 1 cm

Blanco: *Medio*

Análisis: Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

$$Q_i = (A_U/A_S) \times (C_5/L) \times V \times D \times 100$$

A 1 h:

$$\text{Resultado} = Q_1$$

A 3 h:

$$\text{Resultado} = Q_3 + [(Q_1 \times 10)/V]$$

A 10 h:

$$\text{Resultado} = Q_{10} + \{[(Q_1 \times 10)/V] + [(Q_3 \times 10)/V]\}$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_5 = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

Tolerancias: Ver la *Tabla 13*.

Tabla 13

Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	25–45
3	50–70
10	No menos de 80

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución (711)*, *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 12: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 12* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 4 y 12 h

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en agua, a partir de *Solución madre del estándar*

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con 10 mL de *Medio*, previamente equilibrado a $37,0 \pm 0,5^\circ$. Pasarla a través de un filtro adecuado, desechando los primeros mL del filtrado.

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:

Diluir 2,0 mL del filtrado con agua hasta 100 mL.

Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg:

Diluir 1,0 mL del filtrado con agua hasta 100 mL.

Detector: UV 232 nm

Blanco: Diluir 1 mL de *Medio* con agua hasta 100 mL.

Análisis: Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) en la muestra retirada en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_5 \times D$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_5 = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta (Q_i) de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = \{[C_2 \times V] + [C_1 \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

- C_i = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo i (mg/mL)
 V = volumen inicial de *Medio*, 1000 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada, 10 mL

Tolerancias: Ver la *Tabla 14*.

Tabla 14

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 15
2	4	35-65
3	12	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 13: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 13* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 4; 6 y 14 h

Solución madre del estándar: 0,2 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP, que se prepara según se indica a continuación. Transferir una cantidad adecuada de ER Clorhidrato de Metformina USP a un matraz volumétrico apropiado. Disolver, agregando *Medio* hasta completar el 50% del volumen del matraz y diluir con *Medio* a volumen.

Solución estándar: 0,01 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP, a partir de *Solución madre del estándar* en agua

Solución madre de la muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con el mismo volumen de *Medio*, precalentado a $37,0 \pm 0,5^\circ$. Pasar una porción de la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mL y usar el filtrado.

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:

Diluir 2 mL de *Solución madre de la muestra* con agua hasta 100 mL.

Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg:

Diluir 1 mL de *Solución madre de la muestra* con agua hasta 100 mL.

Condiciones instrumentales

(Ver *Espectroscopía Ultravioleta-Visible* (857).)

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 232 nm

Blanco

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:

Diluir 2 mL de *Medio* con agua hasta 100 mL.

Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg:

Diluir 1 mL de *Medio* con agua hasta 100 mL.

Aptitud del sistema

Muestra: *Solución estándar*

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: *Solución estándar*, *Solución muestra* y *Blanco*

Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

A_U = absorbancia de la *Solución muestra*

A_S = absorbancia de la *Solución estándar*

C_S = concentración de la *Solución estándar* (mg/mL)

D = factor de dilución de la *Solución muestra*

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_1 = C_1 \times V \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_2 = [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_s)] \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_3 = \{[C_3 \times V] + [(C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

$$\text{Resultado}_4 = \{[C_4 \times V] + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_s]\} \times (1/L) \times 100$$

C_i = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)

V = volumen de *Medio*, 1000 mL

L = cantidad declarada (mg/Tableta)

V_s = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con *Medio* (mL)

Tolerancias: Ver la *Tabla 15*.

Tabla 15

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 20
2	4	45-65
3	6	65-85
4	14	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*.

Prueba 14: Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 14* de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 1: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg

Aparato 2: 100 rpm para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Solución estándar: 7,5 μ g/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*

Solución muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y reemplazar con el mismo volumen de *Medio*. Pasar la solución en análisis a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 10 μ m. Pasar una porción de la solución filtrada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 μ m, desechando los primeros mililitros. Diluir con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

Condiciones instrumentales

Modo: UV

Longitud de onda analítica: 232 nm

Blanco: Medio**Análisis**

Muestras: Solución estándar, Solución muestra y Blanco
Calcular la concentración (C_i), en mg/mL, de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado}_i = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

- A_U = absorbancia de la Solución muestra
 A_S = absorbancia de la Solución estándar
 C_S = concentración de la Solución estándar ($\mu\text{g/mL}$)
 D = factor de dilución de la Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times V) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times V) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_4 &= \{(C_4 \times V) + [(C_3 + C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de Medio, 1000 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo y reemplazada con Medio (mL)

Tolerancias: Ver la Tabla 16.**Tabla 16**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)	
		Tabletas de 500 mg	Tabletas de 750 mg
1	1	30–50	25–45
2	3	55–75	50–70
3	10	No menos de 85	No menos de 85

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2.

▲ **Prueba 16:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la Prueba de Disolución 16 de la USP.

Medio: Solución amortiguadora de fosfato de pH 6,8; 1000 mL

Aparato 1: 100 rpm

Tiempos: 1; 3 y 10 h

Solución estándar: 0,015 mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en Medio. Someter a ultrasonido, según sea necesario.

Solución madre de la muestra: En los tiempos especificados, retirar 10 mL de la solución en análisis y pasarla a través de un filtro adecuado.

Solución muestra

Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:
Diluir 3 mL de Solución madre de la muestra con Medio hasta 100 mL.

Para Tabletas con un contenido declarado de 750 mg:
Diluir 2 mL de Solución madre de la muestra con Medio hasta 100 mL.

Condiciones instrumentales

(Ver Espectroscopía Ultravioleta-Visible (857).)

Modo: UV-Vis

Longitud de onda analítica: UV 232 nm

Longitud de paso: 1 cm

Blanco: Medio

Aptitud del sistema

Muestra: Solución estándar

Requisitos de aptitud

Desviación estándar relativa: No más de 2,0%

Análisis

Muestras: Solución estándar y Solución muestra
Calcular la concentración (C_i) de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$) en la muestra retirada del vaso, en cada tiempo de muestreo (i):

$$\text{Resultado} = (A_U/A_S) \times C_S \times D$$

- A_U = absorbancia de la Solución muestra
 A_S = absorbancia de la Solución estándar
 C_S = concentración de la Solución estándar (mg/mL)
 D = factor de dilución de la Solución muestra

Calcular la cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en el tiempo de muestreo especificado:

$$\begin{aligned} \text{Resultado}_1 &= C_i \times V \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_2 &= [(C_2 \times (V - V_3)) + (C_1 \times V_3)] \times (1/L) \times 100 \\ \text{Resultado}_3 &= \{(C_3 \times [V - (2 \times V_3)]) + [(C_2 + C_1) \times V_3]\} \times (1/L) \times 100 \end{aligned}$$

- C_i = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
 V = volumen de Medio, 1000 mL
 L = cantidad declarada (mg/Tableta)
 V_3 = volumen de la Solución muestra retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

Tolerancias: Ver la Tabla 18.**Tabla 18**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	25–45
2	3	50–70
3	10	No menos de 80

Las cantidades disueltas de clorhidrato de metformina ($C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajustan a Disolución (711), Tabla de Aceptación 2. ▲ (BR 1-Mar-2019)

- **UNIFORMIDAD DE UNIDADES DE DOSIFICACIÓN (905):**
Cumplen con los requisitos.

IMPUREZAS• **IMPUREZAS ORGÁNICAS**

Fase móvil, Solución muestra y Sistema cromatográfico:
Proceder según se indica en la Valoración.

Análisis: A partir del cromatograma de la Solución muestra obtenida en la Valoración, calcular el porcentaje de cada impureza en la porción de Tabletas tomada:

$$\text{Resultado} = (r_U/r_T) \times 100$$

- r_U = respuesta del pico de cada impureza

r_T = suma de las respuestas de todos los picos

Criterios de aceptación

Impurezas individuales: No más de 0,1%

Impurezas totales: No más de 0,6%

[NOTA—No tomar en cuenta los picos menores de 0,05% y no tomar en cuenta los picos observados en el blanco.]

REQUISITOS ADICIONALES

- **ENVASADO Y ALMACENAMIENTO:** Conservar en envases bien cerrados y resistentes a la luz. Almacenar a temperatura ambiente controlada.

- **ETIQUETADO:** Cuando se especifica más de una prueba de disolución, el etiquetado indica la prueba de *Disolución* usada, solo si no se usa la *Prueba 1*.
- **ESTÁNDARES DE REFERENCIA USP** <11>
 - ER Clorhidrato de Metformina USP
 - ER Compuesto Relacionado B de Metformina USP
Clorhidrato de 1-metilbiguanida.
 $C_3H_9N_5HCl$ 151,60
 - ER Compuesto Relacionado C de Metformina USP
N,N-Dimetil-[1,3,5]triazina-2,4,6-triamina.
 $C_5H_{10}N_6$ 154,17