

## Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada

<b>Tipo de Publicación</b>	Boletín de Revisión
<b>Fecha de Publicación</b>	18-dic-2020
<b>Fecha Oficial</b>	1-ene-2021
<b>Comité de Expertos</b>	Moléculas Pequeñas 3

De conformidad con las Reglas y Procedimientos del Consejo de Expertos, el Comité de Expertos en Moléculas Pequeñas 3 ha revisado la monografía de Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada. El propósito de esta revisión es agregar la *Prueba 23 de Disolución* para incluir medicamentos aprobados por la FDA con condiciones y/o tolerancias de disolución distintas a las de las pruebas de disolución existentes.

La *Prueba 23 de Disolución* fue validada usando una columna de 4,6 mm x 15 cm con relleno L1 de 5 µm, marca Agilent Zorbax SB-C18. El tiempo de retención típico para metformina es de aproximadamente 2 minutos.

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](mailto:afc@usp.org)).

## Clorhidrato de Metformina, Tabletas de Liberación Prolongada

Para ver el Aviso del Comité de Expertos que fue publicado junto con esta revisión acelerada, hacer clic en <https://www.uspnf.com/rb-metformin-hcl-ert-20201218-esp>.

### 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 hidrofílico 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $\mu m$ . 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 ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) ( $C_1$ ), 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 hidrofílico adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $\mu m$ . 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 ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) ( $C_t$ ), 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $\mu m$ . 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 ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ) ( $C_t$ ), 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución (711), Tabla de Aceptación 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 hidrofílico adecuado con un tamaño de poro de 0,45  $\mu m$ . Diluir, si fuera necesario, con *Medio* hasta una concentración similar a la de la *Solución estándar*.

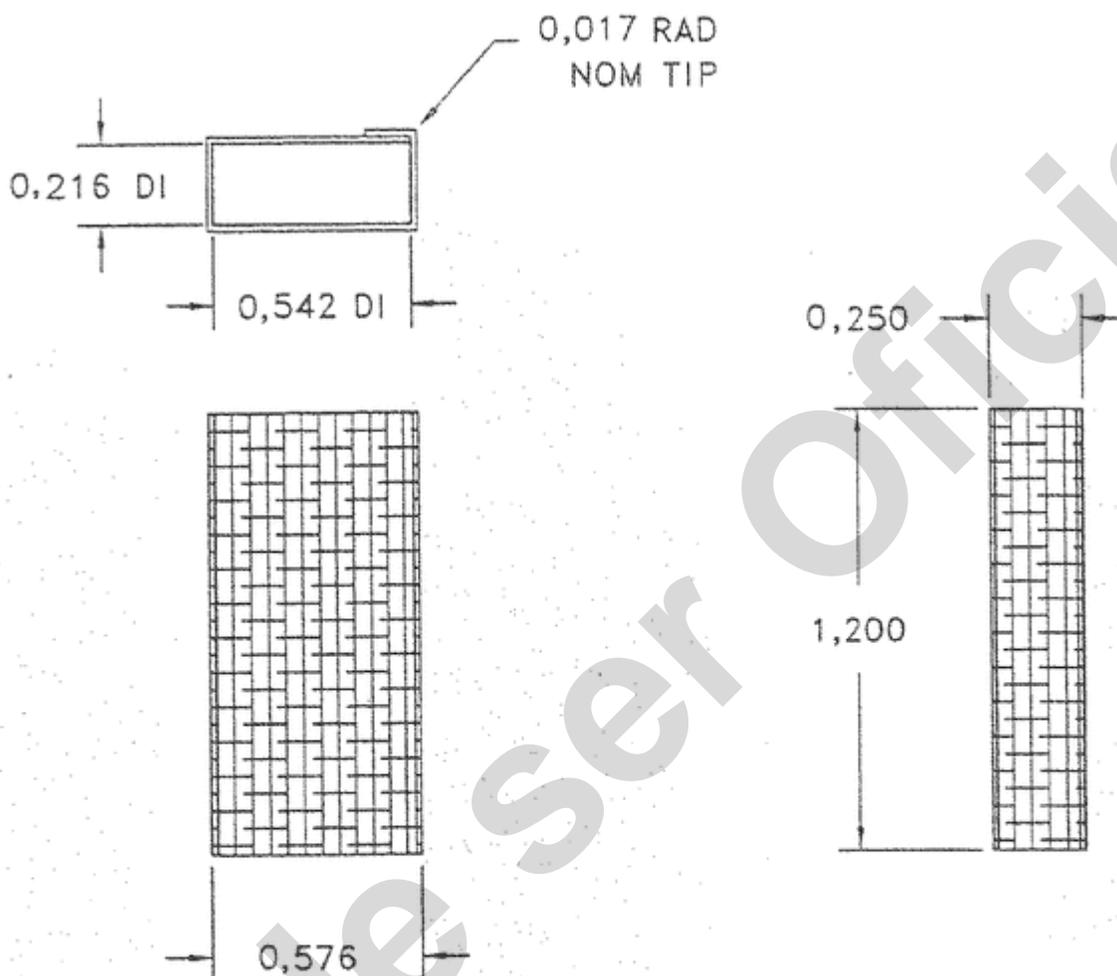
**Análisis:** Calcular la cantidad liberada de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo:

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

$A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*

$A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*

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



**NOTAS:**

1. MATERIAL: MALLA VERTICAL DE ALAMBRE DE 0,017 DE A.I. 316 O EQUIV. TEJIDO CUADRADO CON ABERTURAS DE 0,039.
2. TODAS LAS DIMENSIONES SE EXPRESAN EN PULGADAS. LAS TOLERANCIAS SON DE +/- 0,010.

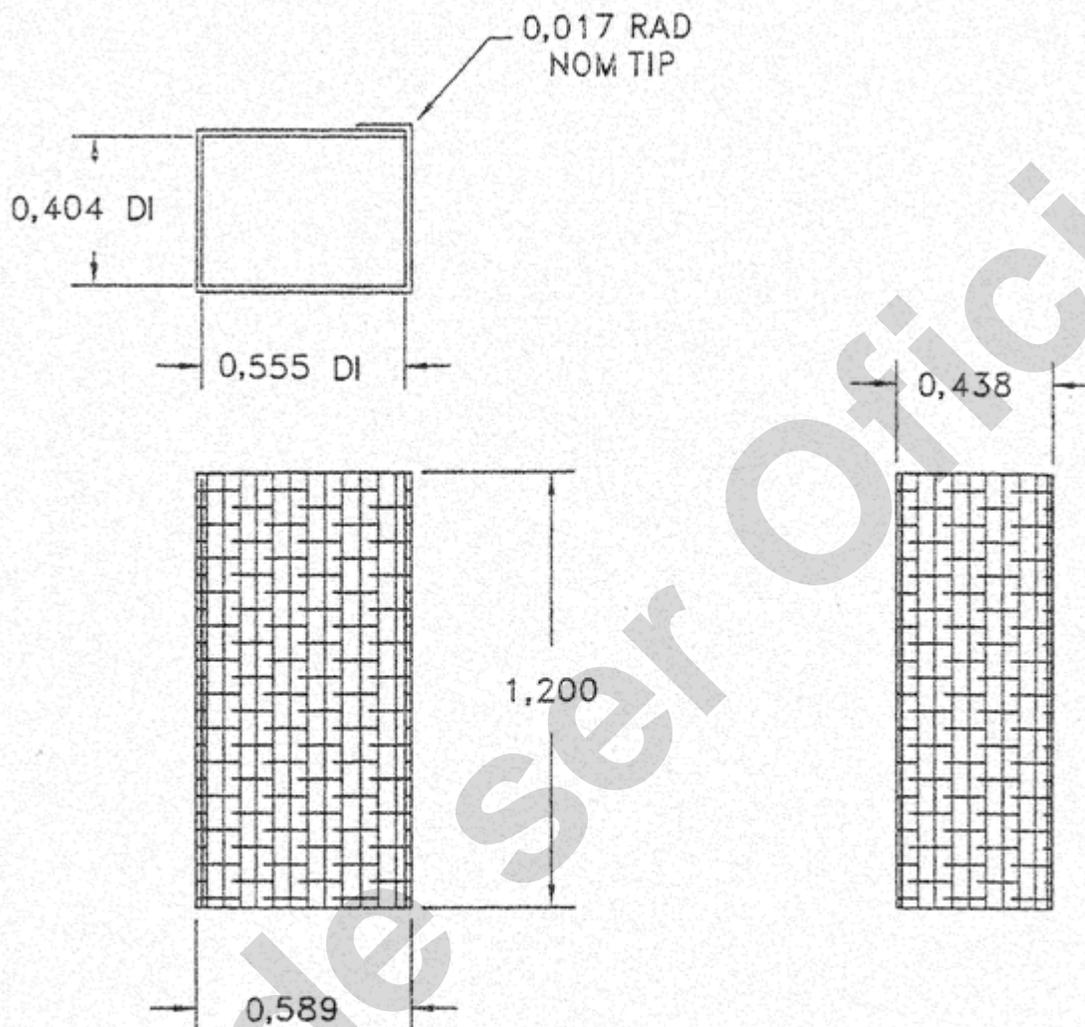
Figura 1

- $V$  = 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



NOTAS:

1. MATERIAL: MALLA VERTICAL DE ALAMBRE DE 0,017 DE A.I. 316 O EQUIV. TEJIDO CUADRADO CON ABERTURAS DE 0,039.
2. TODAS LAS DIMENSIONES SE EXPRESAN EN PULGADAS. LAS TOLERANCIAS SON DE +/- 0,010.

Figura 2

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $\mu m$ . 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $\mu m$ . 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
2	30–50	35–55
6	65–85	75–95
10	No menos de 85	No menos de 85

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $\mu m$ .

**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
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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 ( $C_i$ ) en cada tiempo de muestreo:

$$C_i = (A_i/A_s) \times C_s$$

$A_i$  = 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 ( $i$ ):

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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $\mu$ m, 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:

$$Q_i = (A_i/A_s) \times (C_s/L) \times V \times D \times 100$$

A la primera hora:

$$\text{Resultado} = Q_1$$

A 3 h:

$$\text{Resultado} = Q_3 + [(Q_7 \times 10)/V]$$

A 10 h:

$$\text{Resultado} = Q_{10} + \{[(Q_7 \times 10)/V] + [(Q_3 \times 10)/V]\}$$

- $A_U$  = absorbancia de la *Solución muestra*  
 $A_S$  = absorbancia de la *Solución estándar*  
 $C_S$  = 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 ( $t$ ):

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

- $A_U$  = 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 ( $Q_i$ ) de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en cada tiempo de muestreo ( $t$ ):

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

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

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

- $C_i$  = 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 (t)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 15
2	4	35–65
3	12	No menos de 85

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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  $0,45 \mu m$ , 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 ( $i$ ):

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

- $C_i$  = 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)  
 $V_S$  = 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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 µg/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 µm. Pasar una porción de la solución filtrada a través de un filtro adecuado con un tamaño de poro de 0,45 µm, 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* (µg/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 ( $i$ ):

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

- $C_i$  = 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)  
 $V_S$  = 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

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta 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:

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

- $C_i$  = 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)
- $V_S$  = volumen de la *Solución muestra* retirada en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 17*.

**Tabla 17**

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

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

**Prueba 18:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 18* 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*.

**Tiempos:** 1; 4 y 10 h

**Solución estándar:** 0,044 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 una cantidad adecuada de solución en análisis y reemplazar con una cantidad adecuada de *Medio*. Pasar la solución en análisis a través de un filtro adecuado y desechar los primeros mililitros.

**Solución muestra**

**Para Tabletas con un contenido declarado de 500 mg:**  
Diluir 2 mL de *Solución madre de la muestra* con *Medio* hasta 25 mL.

**Para Tabletas con un contenido declarado de 1000 mg:**  
Diluir 2 mL de *Solución madre de la muestra* con *Medio* hasta 50 mL.

**Condiciones instrumentales**

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

**Modo:** UV-Vis

**Longitud de onda analítica:** UV 250 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*

Colocar un portamuestras vertical en cada canastilla (ver la *Figura 1*). Colocar 1 Tableta dentro del portamuestras, asegurándose de que las Tabletas queden en posición vertical en el fondo de las canastillas.

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 cada tiempo de muestreo ( $i$ ):

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

- $C_i$  = concentración de clorhidrato de metformina en la porción de la muestra retirada en el tiempo de muestreo especificado (mg/mL)
- $V$  = volumen de *Medio*, 900 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 18*.

**Tabla 18**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	No más de 30
2	4	45-70

**Tabla 18** (continuación)

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
3	10	No menos de 85

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

▲ **Prueba 23:** Si el producto cumple con esta prueba, el etiquetado indica que cumple con la *Prueba de Disolución 23* de la USP.

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

**Aparato 1:** 100 rpm

**Tiempos:** 1; 4 y 10 h

**Solución amortiguadora:** 2,8 g/L de fosfato monobásico de sodio, 2,0 g/L de 1-heptanosulfonato de sodio y 2 mL/L de trietilamina, que se prepara según se indica a continuación. Disolver 2,8 g de fosfato monobásico de sodio y 2,0 g de 1-heptanosulfonato de sodio en 800 mL de agua. Agregar 2 mL de trietilamina y diluir con agua a volumen. Ajustar con ácido fosfórico a un pH de 3,5.

**Fase móvil:** Metanol y *Solución amortiguadora* (40:60)

**Solución estándar:** ( $L/900$ ) mg/mL de ER Clorhidrato de Metformina USP en *Medio*, donde  $L$  es la cantidad declarada, en mg/Tableta. Someter a ultrasonido hasta disolver, si fuera necesario.

**Solución muestra:** En los tiempos especificados, retirar una cantidad adecuada de solución en análisis. Pasar la solución en análisis a través de un filtro adecuado y desechar los primeros 3 mL.

**Sistema cromatográfico**

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

**Modo:** HPLC

**Detector:** UV 260 nm

**Columna:** 4,6 mm × 15 cm; relleno L1 de 5 μm

**Temperatura de la columna:** 35°

**Velocidad de flujo:** 1 mL/min

**Volumen de inyección:** 10 μL

**Tiempo de corrida:** No menos de 2 veces el tiempo de retención de metformina

**Aptitud del sistema**

**Muestra:** *Solución estándar*

**Requisitos de aptitud**

**Factor de asimetría:** No más de 2,5

**Desviación estándar relativa:** No más de 3,0%

**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 ( $i$ ):

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

$r_U$  = respuesta del pico de metformina de la *Solución muestra*

$r_S$  = respuesta del pico de metformina de la *Solución estándar*

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

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 ( $i$ ):

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

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

$$\text{Resultado}_3 = \{C_3 \times [V - (2 \times V_S)]\} + [(C_2 + C_i) \times V_S] \times (1/L) \times 100$$

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

$V$  = volumen de *Medio*, 900 mL

$L$  = cantidad declarada (mg/Tableta)

$V_S$  = volumen de la *Solución muestra* retirado en cada tiempo de muestreo (mL)

**Tolerancias:** Ver la *Tabla 19*.

**Tabla 19**

Tiempo de Muestreo (i)	Tiempo (h)	Cantidad Disuelta (%)
1	1	10–30
2	4	50–70
3	10	No menos de 85

La cantidad disuelta de clorhidrato de metformina ( $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$ ), como porcentaje de la cantidad declarada, en los tiempos especificados, se ajusta a *Disolución* (711), *Tabla de Aceptación 2*. ▲ (BR 1-ene-2021)

• **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, 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