

INSTITUTO TECNOLÓGICO DE DURANGO

Departamento de Ingenierías Química y Bioquímica



Anteproyecto Residencia Profesional

*“VALIDACIÓN DE DOS MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA
CUANTIFICACIÓN DE METFORMINA EN TABLETAS”*

Alumna: Maricela Orozco Chávez

Asesor de Residencia: Dr. Carlos Francisco Cruz Fierro

*Revisores: Dra. Ma. Adriana Martínez Prado
M.C. Gilda Hermila Martínez Freyre*

Durango, Dgo., a 1 de Marzo de 2011

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica es una de las más importantes para el beneficio humano, ya que nuestros antepasados descubrieron varias plantas y sustancias de origen diverso que tenían beneficios curativos, tanto para el ser humano como para los animales, los cuales con diversas técnicas son perfeccionados con el fin de producir beneficios en la salud.

La investigación y el desarrollo son muy importantes en la industria farmacéutica ya que de ello depende que se puedan desarrollar nuevos productos. Sin duda los fabricantes de medicamentos han tratado por muchos años de asegurar que los productos que preparan tengan la calidad de una manera reproducible.

El departamento de desarrollo farmacéutico por lo general trabaja con fármacos, excipientes, tecnología y formas farmacéuticas, para poder así alcanzar la innovación mediante la selección, modificación, combinación de lo ya conocido, con el objetivo de obtener una mejor calidad, disponibilidad, aceptación, eficacia y estabilidad en el medicamento.

Dentro del área analítica, se realizan un sin número de pruebas que aseguran que los fármacos que se están desarrollando cumplen con lo antes descrito y nos permite conocer con más detalle las condiciones que pueden afectar las propiedades de un producto y cómo controlarlas por medio de límites y especificaciones.

Otra función principal de esta área es la de desarrollar métodos analíticos, aplicando diversas técnicas instrumentales ya sea para el control de la calidad de los medicamentos o para el estudio de estabilidad, esto en conjunto con otras actividades necesarias para efectuar de manera correcta los dos principales como el control de estándares de referencia, control de relaciones reactivo, documentación, verificación, calibración y mantenimiento de instrumentos.

OBJETIVO

Validar dos métodos analíticos utilizando las técnicas de espectrofotometría UV/Vis y cromatografía de líquidos para la cuantificación de clorhidrato de metformina en tabletas.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ϕ Investigar el comportamiento y propiedades del clorhidrato de metformina.
- ϕ Implementar y validar la técnica de espectrofotometría Uv/Vis.
- ϕ Implementar y validar técnica de cromatografía de líquidos.

JUSTIFICACIÓN

En la industria farmacéutica se busca fabricar productos de calidad destinadas al consumo humano en el tratamiento de enfermedades, por lo que resulta de vital importancia el desarrollo y validación de los métodos analíticos que ayudaran en el control de calidad y a la determinación de la caducidad de los medicamentos. Estos métodos serán sometidos a varias pruebas para demostrar su confiabilidad en su uso.

La metformina es un fármaco utilizado en el tratamiento de diabetes tipo II y generalmente se administra por vía oral, como en tabletas.

Entre otras pruebas de calidad efectuadas a tabletas se encuentran la determinación de la potencia para determinar la cantidad de fármaco por tableta y la prueba de disolución para demostrar que se libera la cantidad necesaria de fármaco de la tableta. Para efectuar estas pruebas se requieren validar las metodologías analíticas para demostrar que al aplicarlas tanto al control de calidad del producto como en estudios de estabilidad se obtienen resultados confiables.

El presente trabajo reportara la validación y la comparación de dos métodos analíticos, utilizando las técnicas UV/Vis y Cromatografía de líquidos de alta resolución para la cuantificación de metformina en tabletas.

Se describirá la cromatografía y espectrofotometría, los puntos que se toman en cuenta para validar un método espectrofotométrico y CLAR (Cromatografía de líquidos de alta resolución), así como también las propiedades del fármaco analizado, su uso y aplicación.

Y por último se reportaran los resultados obtenidos en la validación de los dos métodos realizados en el transcurso de mi residencia en Laboratorios Columbia.

MARCO TEÓRICO

La historia de las biguanidas se desliza hasta los tiempos medievales, cuando la guanidina, una sustancia activa en las lilas francesas, fue usada como remedio oficial para el tratamiento de la diabetes en Europa.

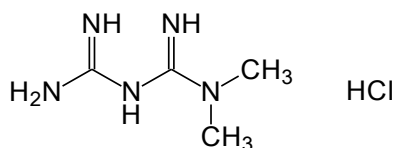
Sin embargo, no fue hasta 1918 que se descubrió que la guanidina tenía un compuesto activo que disminuía los niveles de glucosa.¹ Subsecuentemente, tres derivados de la guanidina fueron identificados: Monoguanidinas (galegina), Dugianidinas (Sintalin-A) y Biguanidas (dos moléculas de guanidina juntas).

Entre 1957 y 1960 se utilizaron para uso médico tres agentes: fenetilbiguanida ó fenformína; N1, N1- dimetilbiguanida ó metformina y butilbiguanida o buformina.

La metformina, a causa de su diferente estructura química, probó ser una biguanida segura y efectiva que ganó aceptación en el mundo entero, incluyendo México, durante los siguientes 20 años. Sin embargo, no fue hasta 1995 que se introdujo en el mercado de los Estados Unidos y fue aprobado por la FDA.²

La metformina tiene un efecto adicional en comparación con otras biguanidas ya que además de no incrementar los niveles plasmáticos de glucosa, incluso reduce la hiperinsulinemia. Es usada en pacientes con diabetes tipo II y a diferencia de las sulfonilureas no causa una reducción de los niveles de glucosa en sujetos normoglucémicos.

Su nombre químico es (1,1-Dimetil-biguanida monohidrógeno) y se trata de una base fuerte. Su fórmula condensada es $C_4H_{11}N_5 \cdot HCl$. Su peso molecular es de 165.3 g/mol.^{3,4}



CLORHIDRATO DE METFORMINA

¹ BRETNALL, *Profiles of Drug*,...pp.243–294

² KATHLEEN, *The Complete*,... pp. 320-330

³ BUDAVARI, *The Merck*,...pp. 1014

⁴ United States Pharmacopoeia Drug information, pp.272 – 285

Su uso a largo plazo se ha visto relacionado con una disminución en la absorción de Vit B12 y Acido fólico por lo que se recomienda la suplementación de ambos.³

Los principales sitios de concentración y acumulación de metformina son la mucosa intestinal y las glándulas salivales, ésta no se une a proteínas y no es metabolizada. Su eliminación es por vía renal principalmente

Las técnicas de análisis para la metformina son las siguientes:

- **Potenciometría:** La valoración de metformina como materia prima se ha realizado potenciométricamente en presencia de ácido fórmico y anhídrido acético, usando como titulante ácido perclórico 0.1N.⁵
- **Espectrofotométrica:** Esta técnica se ha utilizado para calcular el contenido de metformina en tabletas usando agua como disolvente de las muestras, determinando la absorbancia de la solución resultante en el máximo a una longitud de onda de 232 nm.⁶
- **Cromatografía de líquidos de alta resolución:** Para determinar metformina y otros compuestos en tabletas se ha implementado esta técnica usando una columna de sílica Hypersil y como fase móvil una mezcla de acetonitrilo: metanol: agua ajustando el pH a 3.5, a un flujo de 1 ml/min y una longitud de onda de 228 nm.^{4,7}

DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES

Para la realización del proyecto de residencia se realizará lo siguiente:

1. Primeramente se realizará una revisión bibliográfica, que comprenda las investigaciones y trabajos existentes sobre la metformina, así como la revisión de la parte teórica de la misma (a la par de esto recibiré capacitación sobre el uso de los equipos).
2. Implementar la primera técnica analítica para la validación de metformina en tabletas por Espectrofotometría Uv/Vis, para ello se tendrá que realizar una serie de pruebas en base a la información obtenida en el punto uno.
3. Se validará la técnica de análisis aplicando diferentes pruebas como son: linealidad del sistema, repetibilidad, exactitud y precisión, reproducibilidad, especificidad, etc.

⁵ The Official Compendia of Standard USP 28; pp. 1231-1232

⁶ British Pharmacopoeia vol. III, pp. 2632-2633

⁷ LEHMANN, K, "Practical Course "...pp.1-176

4. Implementar la segunda técnica analítica para la validación de metformina en tabletas por Cromatografía de líquidos de alta resolución, realizar una serie de pruebas en base a la información obtenida en el punto uno.
5. Validar la técnica de análisis aplicando diferentes pruebas como son: exactitud y precisión, linealidad del sistema, reproducibilidad, repetibilidad, robustez, etc.
6. Se analizarán e interpretarán los resultados obtenidos de cada técnica para conocer si cumplen con todos los parámetros que propone la industria farmacéutica para la validación de métodos analíticos.

ACTIVIDAD	Marzo				Abril				Mayo				Junio				Julio			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Capacitación y Revisión Bibliográfica	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X				
Implementación y validación de técnica analítica por espectrofotométrica Uv/Vis						X	X	X	X	X										
Implementación y validación de técnica analítica por cromatografía de líquidos											X	X	X	X	X	X				
Análisis e interpretación de resultados										X	X	X	X	X	X	X				
Elaboración y entrega de reporte							X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			

BIBLIOGRAFÍA

1. TORTORA, Gerard, Principios de Anatomía y Fisiología, 7a., ed., España, Editorial Harcourt Brace, 1998, pp.550 – 551., ilus., retrs.
2. KATHLEEN, Parfitt, The Complete Drug Reference, 32nd., ed., London, Editorial Pharmaceutical Press., 1999, pp.320 – 330
3. BUDAVARI, Susan, The Merck Index, 12nd., ed., U.S.A, Editorial, Merck & CO., INC., 1996, pp. 1014
4. United States Pharmacopoeial Convention, INC., United States Pharmacopoeia Drug information, 18 th., ed., Rockville, 1998, pp.272 – 285
5. The Official Compendia of Standards USP28; 2005, pp. 1231-1232
6. . British Pharmacopoeia, 2005, 5 Vols., Volume. III, Formulated Preparations, pp.2632-2633
7. LEHMANN, K, “Practical Course in film coating of pharmaceutical dosage forms with Eudragit “. Pharma Polymers, Germany, 1999, pp.1-176